

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 201790522 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2017.07.31

(22) Дата подачи заявки  
2015.09.03

(51) Int. Cl. C07D 501/46 (2006.01)  
A61K 9/19 (2006.01)  
A61K 31/546 (2006.01)  
A61K 47/02 (2006.01)  
A61P 31/04 (2006.01)

(54) СОЛЬ ПРОИЗВОДНОГО ЦЕФАЛОСПОРИНА, ЕЕ КРИСТАЛЛИЧЕСКОЕ ТВЕРДОЕ ВЕЩЕСТВО И СПОСОБ ЕЕ ПОЛУЧЕНИЯ

(31) 2014-179853

(32) 2014.09.04

(33) JP

(86) PCT/JP2015/075039

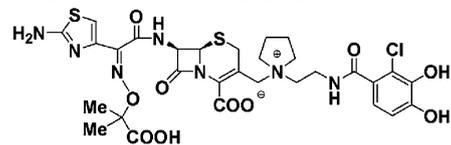
(87) WO 2016/035845 2016.03.10

(71) Заявитель:  
СИНОГИ ЭНД КО., ЛТД. (JP)

(72) Изобретатель:  
Мацубара Фумихико, Курита  
Таканори, Нагамацу Даики (JP)

(74) Представитель:  
Медведев В.Н. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к кислотно-аддитивной соли или натриевой соли соединения, представленного формулой (IA)



(IA)

или ее гидрату, или ее стабильному кристаллическому твердому веществу. Соль или кристаллическое твердое вещество является чрезвычайно полезным в качестве активного ингредиента для получения фармацевтического продукта.

201790522

A1

A1

201790522

**Соль производного цефалоспорина, ее кристаллическое твердое  
вещество и способ ее получения**

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

[0001]

Настоящее изобретение относится к соли производного цефалоспорина, которая обладает превосходной стабильностью при хранении, растворимостью, разработкой состава или способом получения, ее кристаллическому твердому веществу и способу ее получения.

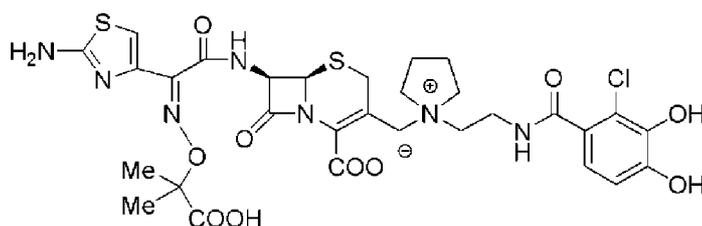
УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0002]

В способе получения фармацевтических препаратов желательны кристаллические формы, имеющие превосходные химические или физические свойства.

В патентном документе 1 заявитель настоящего изобретения описывает, что производное цефалоспорина с катехольной группой, имеющее широкий антибактериальный спектр и выраженную антибактериальную активность в отношении определенных продуцирующих  $\beta$ -лактамазу бактерий, является пригодным в качестве терапевтического или профилактического средства для инфекционных заболеваний. Хотя следующее соединение (I-12):

[Химическая формула 1]



(в дальнейшем упоминается как соединение (IA)) раскрыто в форме бетаина в Примере 12 патентного документа, его натриевая соль, его кислотно-аддитивная соль и его сольваты определенным образом не раскрыты. Кроме того, совершенно нет описания о его кристаллической форме.

ДОКУМЕНТЫ УРОВНЯ ТЕХНИКИ

ПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ

[0003]

[Патентный документ 1] Публикация международной заявки на патент WO 2010/050468

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

ПРОБЛЕМЫ, КОТОРЫЕ РЕШАЮТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕМ

[0004]

Фармацевтический активный ингредиент может иметь по существу различные физические свойства в зависимости от каждой твердой формы. Различия в таких физических свойствах могут влиять на способ получения или способ введения фармацевтического активного ингредиента или состава и т. д. В качестве одного из средств для улучшения физических свойств известно получение солей и кристаллического твердого вещества.

В соответствии с исследованием и анализом авторов настоящего изобретения, синтезированное соединение (IA) в патентном документе 1 является аморфным. Кроме того, было обнаружено, что применение такого соединения в качестве фармацевтически активного ингредиента или его исходного материала не всегда является удовлетворительным с точки зрения чистоты и стабильности при хранении и т. д. Следовательно, требуется разработка подходящей соли или кристаллического твердого вещества соединения (IA).

Хотя авторы настоящего изобретения пытались кристаллизовать соединение (IA) с использованием различных кислот или оснований, они были не успешными. В частности для кислот они пытались кристаллизовать кислотно-аддитивные соли соединения (IA) при более чем 1000 условиях с использованием различных кислот, таких как хлористоводородная кислота, серная кислота, муравьиная кислота, трифторуксусная кислота, фосфорная кислота, бензойная кислота, метансульфоновая кислота и т. д., при этом изменяя растворитель, температуру и способ кристаллизации, но было установлено, что их кристаллизация является очень трудной. Также было установлено, что растворимость соединения (IA) в воде была очень низкой. Следовательно, приходят к выводу, что улучшение растворимости в воде соединения (IA) также требуется, чтобы разработать соединение (IA) в качестве инъекции, в частности.

СРЕДСТВА ДЛЯ РЕШЕНИЯ ПРОБЛЕМ

[0005]

В результате дополнительных всесторонних исследований для решения вышеуказанных проблем авторы настоящего изобретения обнаружили, что соединение (IA) кристаллизуется в виде стабильных кислотно-аддитивных солей с использованием кислот, имеющих замещенную или незамещенную группу бензолсульфоновой кислоты, таких как бензолсульфоновая кислота или п-толуолсульфоновая кислота. Изобретатели дополнительно обнаружили, что более стабильные кристаллы получали в виде смешанной кислотно-аддитивной соли соединения (IA) с использованием кислоты, имеющей замещенную или незамещенную группу бензолсульфоновой кислоты вместе с неорганической кислотой. Кроме того, изобретатели также обнаружили, что натриевая соль соединения (IA) значительно улучшала растворимость в воде и может быть использована в качестве активного ингредиента для инъекции, в частности. Кроме того, изобретатели обнаружили, что они способны получать высокую чистоту натриевой соли соединения (IA), используя ее кислотно-аддитивную соль.

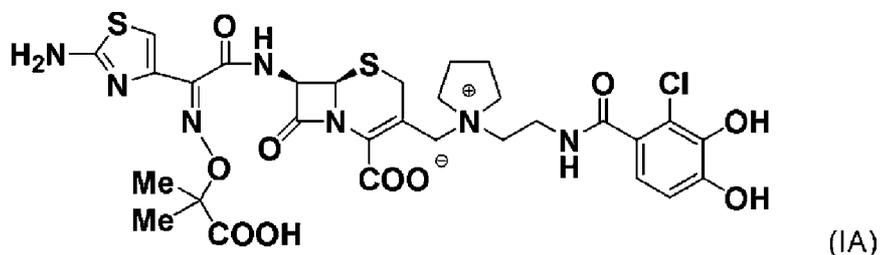
[0006]

Настоящее изобретение предоставляет следующее.

[0007]

(Пункт 1) Кислотно-аддитивная соль или натриевая соль соединения, представленного формулой (IA):

[Химическая формула 2]



или ее гидрат; при условии, что кислота представляет собой 1) кислоту, имеющую замещенную или незамещенную группу бензолсульфоновой кислоты, или 2) смешанную кислоту, содержащую кислоту, имеющую замещенную или незамещенную группу бензолсульфоновой кислоты, и неорганическую кислоту.

(Пункт 2) Кислотно-аддитивная соль или ее гидрат по пункту 1.

(Пункт 3) Кислотно-аддитивная соль или ее гидрат по пункту 1, в котором соль получают из кислоты, выбранной из 1) п-толуолсульфоновой кислоты, 2) бензолсульфоновой кислоты или 3) комбинации п-толуолсульфоновой кислоты или бензолсульфоновой кислоты и кислоты, выбранной из серной кислоты, хлористоводородной кислоты и бромистоводородной кислоты.

(Пункт 4) Кислотно-аддитивная соль или ее гидрат по пункту 1, в котором соль представляет собой 1) соль п-толуолсульфоновой кислоты или 3) соль, образованную из комбинации п-толуолсульфоновой кислоты и серной кислоты.

(Пункт 5) Кислотно-аддитивная соль или ее гидрат по пункту 4, содержащий от приблизительно 1,0 до приблизительно 2,0 молярных эквивалентов п-толуолсульфоновой кислоты к соединению (IA).

(Пункт 6) Кислотно-аддитивная соль или ее гидрат по пункту 4, содержащий от приблизительно 1,0 до приблизительно 1,8 молярных эквивалентов п-толуолсульфоновой кислоты и от приблизительно 0,1 до приблизительно 0,5 молярных эквивалентов серной кислоты к соединению (IA).

(Пункт 7) Кислотно-аддитивная соль или ее гидрат по любому одному из пунктов 1-6, который представляет собой кристаллическое твердое вещество.

(Пункт 8) Кислотно-аддитивная соль или ее гидрат по любому одному из пунктов 4-6, который представляет собой кристаллическое твердое вещество.

(Пункт 9) Кислотно-аддитивная соль или ее гидрат по пункту 8, который представляет собой однофазное кристаллическое вещество или смешанное кристаллическое вещество.

(Пункт 10) Гидрат по любому одному из пунктов 4-9, в котором содержание воды составляет от приблизительно 12 до 17%.

(Пункт 11) Смешанное кристаллическое вещество по любому одному из пунктов 8-10, содержащее однофазное кристаллическое вещество 2 молярных эквивалентов соли п-толуолсульфоновой кислоты или ее гидрата и однофазное кристаллическое вещество,

содержащее 1 молярный эквивалент соли п-толуолсульфоновой кислоты и 0,5 молярных эквивалентов соли серной кислоты или ее гидрата.

(Пункт 11-1) Кристаллическое твердое вещество гидрата кислотно-аддитивной соли по любому одному из пунктов 7-11, содержащее 1,3 молярных эквивалентов п-толуолсульфоновой кислоты и 0,5 молярных эквивалентов серной кислоты.

(Пункт 12) Кристаллическое твердое вещество гидрата по любому одному из пунктов 7-11, которое представляет собой смешанную кислотно-аддитивную соль, полученную из 1,3 молярных эквивалентов п-толуолсульфоновой кислоты и 0,35 молярных эквивалентов серной кислоты.

(Пункт 13) Кристаллическое твердое вещество гидрата кислотно-аддитивной соли по любому одному из пунктов 7-12, содержащее от приблизительно 20,2 до 23,2% п-толуолсульфоновой кислоты на безводной основе и от приблизительно 3,5 до 5,0% серной кислоты на безводной основе.

(Пункт 14) Кристаллическое твердое вещество кислотно-аддитивной соли или ее гидрата по любому одному из пунктов 8-13, в котором кристаллическое твердое вещество имеет, по меньшей мере, три пика дифракционных углов ( $2\theta$ ), выбранных из:  $8,2^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $10,1^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $13,0^\circ \pm 0,2^\circ$  и  $20,3^\circ \pm 0,2^\circ$  в спектре порошковой рентгеновской дифракции.

(Пункт 15) Кристаллическое твердое вещество по любому одному из пунктов 8-13, в котором кристаллическое твердое вещество имеет, по меньшей мере, три пика дифракционных углов ( $2\theta$ ), выбранных из:  $8,2^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $8,9^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $10,1^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $11,4^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $13,0^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $19,9^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $20,3^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $21,5^\circ \pm 0,2^\circ$  и  $26,2^\circ \pm 0,2^\circ$  в спектре порошковой рентгеновской дифракции.

(Пункт 16) Кристаллическое твердое вещество по любому одному из пунктов 8-13, в котором кристаллическое твердое вещество имеет, по меньшей мере, три пика дифракционных углов ( $2\theta$ ), выбранных из:  $8,2^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $8,9^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $10,1^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $13,0^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $16,5^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $17,1^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $17,9^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $19,0^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $20,3^\circ \pm 0,2^\circ$  и  $26,2^\circ \pm 0,2^\circ$  в спектре порошковой рентгеновской дифракции.

(Пункт 17) Фармацевтическая композиция, содержащая кислотно-аддитивную соль, ее гидрат или ее кристаллическое вещество по любому одному из пунктов 1-16.

(Пункт 18) Способ получения кристаллического твердого вещества кислотно-аддитивной соли или ее гидрата по любому одному из пунктов 8-16, характеризующийся добавлением п-толуолсульфоновой кислоты и серной кислоты к раствору, содержащему соединение (IA).

(Пункт 19) Способ получения кристаллического твердого вещества по пункту 18, характеризующийся добавлением от приблизительно 2,2 до 2,5 масс.% моногидрата п-толуолсульфоновой кислоты и от приблизительно 5 до 6 масс.% 75% серной кислоты в элюат колонки, содержащей соединение (IA).

(Пункт 20) Натриевая соль или ее гидрат по пункту 1.

(Пункт 21) Натриевая соль или ее гидрат по пункту 20, который является аморфным.

(Пункт 22) Фармацевтическая композиция, содержащая натриевую соль или ее гидрат по пункту 20 или 21.

(Пункт 23) Фармацевтическая композиция по пункту 22, которая представляет собой лиофилизированный состав.

(Пункт 24) Способ получения лиофилизированного состава, содержащего натриевую соль соединения (IA) или ее гидрат, характеризующийся использованием кислотно-аддитивной соли, ее гидрата или ее кристаллического твердого вещества по любому одному из пунктов 1-16.

(Пункт 25) Способ получения лиофилизированного состава, содержащего натриевую соль соединения (IA) или ее гидрат, характеризующийся лиофилизацией раствора, содержащего кислотно-аддитивную соль, ее гидрат или ее кристаллическое твердое вещество по любому одному из пунктов 1-16 и гидрат натрия.

(Пункт 26) Способ получения кислотно-аддитивной соли по пункту 24 или 25, в котором кислотно-аддитивную соль получают из 1) п-толуолсульфоновой кислоты или 3) комбинации п-толуолсульфоновой кислоты и серной кислоты.

(Пункт 27) Фармацевтическая композиция, содержащая соединение (IA), его фармацевтически приемлемую соль или ее

гидрат и дополнительно п-толуолсульфонат натрия и/или сульфат натрия.

(Пункт 28) Фармацевтическая композиция по пункту 27, содержащая натриевую соль соединения (IA) или ее гидрат и дополнительно п-толуолсульфонат натрия и/или сульфат натрия.

[0008]

(Пункт 29) Фармацевтическая композиция, содержащая натриевую соль или кислотно-аддитивную соль соединения (IA), его сольват или его кристаллическое твердое вещество по пункту 1 для парентерального введения.

(Пункт 30) Фармацевтическая композиция по пункту 29 для кожного, подкожного, внутривенного, внутриартериального, внутримышечного, внутрибрюшинного, трансмукозального, ингаляционного, трансназального, офтальмологического, во внутреннее ухо или вагинального введения.

(Пункт 31) Фармацевтическая композиция по любому одному из пунктов 29-31, которая представляет собой инъекцию, инфузию, глазные капли, назальные капли, ушные капли, аэрозоль, ингаляцию, лосьон, пропитку, линимент, жидкость для полоскания рта, клизму, мазь, гипс, желе с лекарственным веществом, крем, пластырь, катаплазму, порошок для наружного применения или суппозиторий.

(Пункт 32) Фармацевтическая композиция, содержащая натриевую соль или кислотно-аддитивную соль соединения (IA) или их сольват или их кристаллическое твердое вещество по пункту 1 для педиатрического или гериатрического пациента.

#### ЭФФЕКТЫ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0009]

Настоящее изобретение относится к кислотно-аддитивной соли или натриевой соли соединения (IA) или к их сольвату. В частности, предпочтительной является кислотно-аддитивная соль, при условии в виде кристаллического твердого вещества.

Соли, их сольваты или их кристаллические твердые вещества имеют, по меньшей мере, одну из следующих характерных особенностей:

(1) хорошая устойчивость к нагреву, влажности,

растворителям, свету и т. д., высокая стабильность при хранении.

(2) хорошая устойчивость к окрашиванию.

(3) хорошая растворимость в воде или органическом растворителе.

(4) высокая скорость растворения в воде или органическом растворителе.

(5) высокая чистота.

(6) низкое остаточное отношение органического растворителя.

(7) превосходный процесс фильтрования, центрифугирования, приготовления состава и т.д.

(8) небольшой удельный объем.

(9) трудно зарядить.

(10) можно производить с высоким выходом при незначительном воздействии на окружающую среду и производить в объеме.

(11) пригодно в качестве фармацевтического активного ингредиента для инъекции или исходного материала для его изготовления.

(12) можно доводить до соответствующего рН для введения в вену без сосудистой боли, следовательно, имеет преимущество при контроле объема жидкости или сокращения эксципиентов во время приготовления состава.

В частности, кристаллическое твердое вещество настоящего изобретения обладает высокой стабильностью в условиях широкого диапазона влажности (например, от 25 до 99% ОВ) или даже в неблагоприятных условиях окружающей среды (например, высокая влажность).

#### КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

В дальнейшем кристаллическое вещество типа I означает кристаллическое твердое вещество гидрата смешанной кислотной соли соединения (IA), в котором смешанную кислотную соль получают из 1,3 молярных эквивалентов п-толуолсульфоновой кислоты и 0,35 молярных эквивалентов серной кислоты.

На Фигуре 1 показан спектр порошковой рентгеновской дифракции кристаллического твердого вещества 8,5 гидратов 2 молярных эквивалентов соли п-толуолсульфоновой кислоты соединения (IA), полученной в Примере 3. Горизонтальная ось

представляет собой угол дифракции  $2\theta$  ( $^{\circ}$ ), вертикальная ось представляет собой интенсивность (число отсчетов).

На Фигуре 2 показан спектр порошковой рентгеновской дифракции кристаллического твердого вещества смешанной кислотной соли соединения (IA), полученного в Примере 4, в котором смешанную кислотную соль получают из 1 молярного эквивалента п-толуолсульфоновой кислоты и 1 молярного эквивалента хлористоводородной кислоты.

На Фигуре 3 показан спектр порошковой рентгеновской дифракции кристаллического твердого вещества смешанной кислотной соли соединения (IA), полученного в Примере 5, в котором смешанную кислотную соль получают из 1 молярного эквивалента п-толуолсульфоновой кислоты и 1 молярного эквивалента бромистоводородной кислоты.

На Фигуре 4 показан спектр порошковой рентгеновской дифракции кристаллического вещества D типа I, полученного в Примере 6-1, в котором содержание воды составляет  $13,5\% \pm 0,3\%$ .

На Фигуре 5 показан спектр порошковой рентгеновской дифракции кристаллического вещества E типа I, полученного в Примере 6-2, в котором содержание воды составляет  $13,8\% \pm 0,3\%$ .

На Фигуре 6 показан спектр порошковой рентгеновской дифракции кристаллического твердого вещества 2 молярных эквивалентов соли бензолсульфоновой кислоты соединения (IA), полученной в Примере 7.

На Фигуре 7 показан график изотермы динамической сорбции паров кристаллического вещества D типа I, проведенной в Примере 8.

На Фигуре 8 показан спектр порошковой рентгеновской дифракции кристаллического вещества D типа I, который был измерен при условии 30% ОВ в Примере 8.

На Фигуре 9 показан спектр порошковой рентгеновской дифракции кристаллического вещества D типа I, который был измерен при условии 40% ОВ в Примере 8.

На Фигуре 10 показан спектр порошковой рентгеновской дифракции кристаллического вещества D типа I, который был

измерен при условии 50% ОВ в Примере 8.

На Фигуре 11 показан спектр порошковой рентгеновской дифракции кристаллического вещества D типа I, который был измерен при условии 60% ОВ в Примере 8.

На Фигуре 12 показан спектр порошковой рентгеновской дифракции кристаллического вещества D типа I, который был измерен при условии 70% ОВ в Примере 8.

На Фигуре 13 показан спектр порошковой рентгеновской дифракции кристаллического вещества D типа I, который был измерен при условии 80% ОВ в Примере 8.

На Фигуре 14 показан спектр порошковой рентгеновской дифракции кристаллического вещества D типа I, который был измерен при условии 90% ОВ в Примере 8.

На Фигуре 15 показан спектр порошковой рентгеновской дифракции кристаллического вещества D типа I, который был измерен при условии 95% ОВ в Примере 8.

На Фигуре 16 показан спектр порошковой рентгеновской дифракции кристаллического твердого вещества гидрата смешанной кислотной соли соединения (IA), полученного в Примере 11, в котором смешанную кислотную соль получают из 1,05 молярных эквивалентов п-толуолсульфоновой кислоты и 0,65 молярных эквивалентов серной кислоты.

На Фигуре 17 показан спектр порошковой рентгеновской дифракции кристаллического твердого вещества гидрата смешанной кислотной соли соединения (IA), полученного в Примере 12, в котором смешанную кислотную соль получают из 1,0 молярного эквивалента п-толуолсульфоновой кислоты и 0,5 молярных эквивалентов серной кислоты.

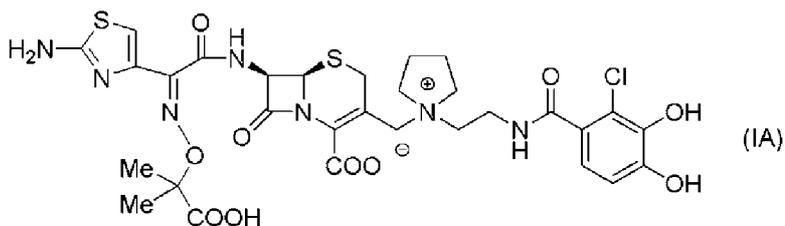
На Фигуре 18 показан спектр порошковой рентгеновской дифракции кристаллического твердого вещества гидрата 2,0 молярных эквивалентов соли п-толуолсульфоновой кислоты соединения (IA).

#### ВАРИАНТ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0011]

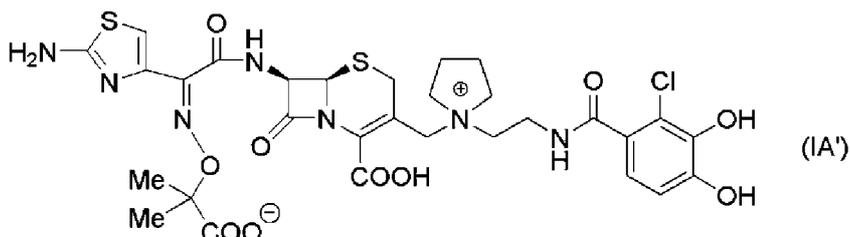
В настоящем описании, хотя соединение (IA) представлено формулой (IA):

[Химическая формула 3]



оно может по существу переходить в состояние формулы (IA'):

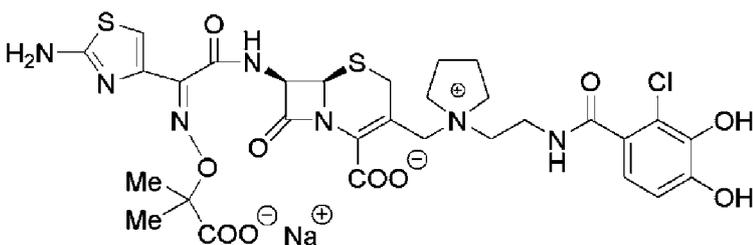
[Химическая формула 4]



Следовательно, соединение (IA) включает обе структуры.

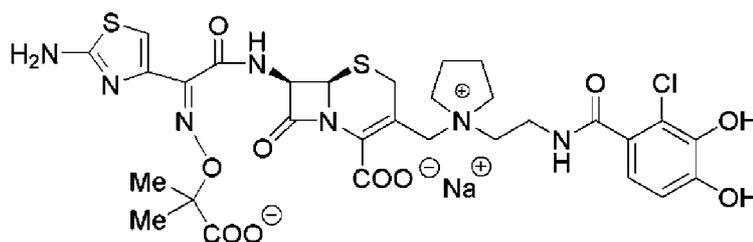
Например, натриевая соль соединения (IA) включает

[Химическая формула 5]



и

[Химическая формула 6]



Исследования образования солей обеспечивают средство для изменения физико-химических и результирующих биологических характеристик лекарственного средства без изменения его химической структуры. Солевая форма может оказывать значительное влияние на свойства лекарственного средства. Выбор подходящей соли отчасти диктуется выходом, скоростью и количеством кристаллической структуры. Кроме того, важное значение имеют гигроскопичность, стабильность, растворимость и профиль процесса

солевой формы. Растворимость солевой формы может повлиять на ее пригодность для использования в качестве лекарственного средства. Когда растворимость в воде является низкой, то есть менее 10 мг/мл, скорость растворения при введении *in vivo* может быть скоростью-лимитирующей в процессе абсорбции, приводя к низкой биодоступности. Кроме того, низкая растворимость в воде может ограничить выбор подходящих путей введения, поскольку трудно вводить с помощью инъекции.

[0013]

Кислота, используемая для образования кислотно-аддитивных солей соединения (IA), включает одну или две кислоты, выбранные из кислот, имеющих замещенную или незамещенную группу бензолсульфоновой кислоты, и неорганических кислот (таких как серная кислота, хлористоводородная кислота, азотная кислота, бромистоводородная кислота, фосфорная кислота, борная кислота и т. д.). В частности, кислота, имеющая замещенную или незамещенную группу бензолсульфоновой кислоты, представляет собой предпочтительно *p*-толуолсульфоновую кислоту, бензолсульфоновую кислоту, трифторметилбензолсульфоновую кислоту, хлорбензолсульфоновую кислоту, метоксибензолсульфоновую кислоту или подобные, более предпочтительно бензолсульфоновую кислоту, *p*-толуолсульфоновую кислоту или подобные. Неорганическая кислота представляет собой более предпочтительно хлористоводородную кислоту, серную кислоту или подобные. Кроме того, кислотно-аддитивную соль можно выбрать из смешанной кислотной соли, которая образуется из комбинации двух или более кислот, выбранных из данных кислот, поэтому смешанную кислотную соль предпочтительно получают из комбинации кислоты, имеющей замещенную или незамещенную группу бензолсульфоновой кислоты, и неорганической кислоты. В частности, смешанная кислотная соль, образованная из *p*-толуолсульфоновой кислоты и хлористоводородной кислоты, или смешанная кислотная соль, образованная из *p*-толуолсульфоновой кислоты и серной кислоты, обладает высокой устойчивостью к влаге и т.д. и отличной стабильностью при хранении. Хотя кислотно-аддитивная соль представляет собой предпочтительно кристаллическое твердое вещество, она может быть

однофазным кристаллическим веществом или смешанным кристаллическим веществом.

Однофазное кристаллическое вещество может быть образовано из единственного вида кислотно-аддитивной соли или смешанной кислотной соли двух или более видов кислоты. Смешанное кристаллическое вещество представляет собой кристаллическое твердое вещество, в котором два или более видов однофазных кристаллических веществ присутствуют в виде смеси. Например, смешанное кристаллическое вещество может представлять собой смесь кристаллического твердого вещества кислотно-аддитивной соли, в которой кислота представляет собой кислоту, имеющую замещенную или незамещенную группу бензолсульфоновой кислоты, и кристаллического твердого вещества смешанной кислотно-аддитивной соли, полученной из комбинации кислоты, имеющей замещенную или незамещенную группу бензолсульфоновой кислоты, и неорганической кислоты, или также представлять собой смесь кристаллического твердого вещества смешанной кислотно-аддитивной соли, полученной из комбинации кислоты, имеющей замещенную или незамещенную группу бензолсульфоновой кислоты, и неорганической кислоты, и другого кристаллического твердого вещества смешанной кислотной соли, полученной из комбинации кислоты, имеющей замещенную или незамещенную группу бензолсульфоновой кислоты, и неорганической кислоты, которая отличается от вышеуказанной комбинации.

[0014]

Диапазон количеств смешанной кислоты кислоты, имеющей замещенную или незамещенную группу бензолсульфоновой кислоты, и неорганической кислоты к соединению (IA) представляет собой предпочтительно произвольную комбинацию от приблизительно 1,0 до 1,9 молярных эквивалентов кислоты, имеющей замещенную или незамещенную группу бензолсульфоновой кислоты и от приблизительно 0,1 до 0,9 молярных эквивалентов неорганической кислоты, более предпочтительно произвольную комбинацию от приблизительно 1,0 до 1,5 молярных эквивалентов кислоты, имеющей замещенную или незамещенную группу бензолсульфоновой кислоты, и от приблизительно 0,2 до 0,7 молярных эквивалентов неорганической кислоты. Дополнительным предпочтительным их

диапазоном количества является произвольная комбинация от приблизительно 1,2 до 1,4 молярных эквивалентов кислоты, имеющей замещенную или незамещенную группу бензолсульфоновой кислоты, и от приблизительно 0,3 до 0,7 молярных эквивалентов неорганической кислоты. Количество молярных эквивалентов кислоты может содержать кислоту в качестве остаточного растворителя, такую как адгезионная кислота.

[0015]

В качестве вариантов осуществления кислотно-аддитивной соли настоящего изобретения или ее сольвата может быть представлено в качестве примера предпочтительно кристаллическое твердое вещество, соль п-толуолсульфоновой кислоты (не сольват) соединения (IA), гидрат соли п-толуолсульфоновой кислоты, смешанная кислотная соль, полученная из п-толуолсульфоновой кислоты и серной кислоты (в дальнейшем, смешанная кислотная соль п-толуолсульфоновой кислоты-серной кислоты) (не сольват), гидрат соли п-толуолсульфоновой кислоты-серной кислоты, смешанная кислотная соль, полученная из п-толуолсульфоновой кислоты и хлористоводородной кислоты (в дальнейшем, смешанная кислотная соль п-толуолсульфоновой кислоты-хлористоводородной кислоты) (не сольват), гидрат смешанной кислотной соли п-толуолсульфоновой кислоты-хлористоводородной кислоты, смешанная кислотная соль, полученная из п-толуолсульфоновой кислоты и бромистоводородной кислоты (в дальнейшем, смешанная кислотная соль п-толуолсульфоновой кислоты-бромистоводородной кислоты) (не сольват), гидрат смешанной кислотной соли п-толуолсульфоновой кислоты-бромистоводородной кислоты, смешанная кислотная соль, полученная из п-толуолсульфоновой кислоты и азотной кислоты (в дальнейшем, смешанная кислотная соль п-толуолсульфоновой кислоты-азотной кислоты), (не сольват), гидрат смешанной кислотной соли п-толуолсульфоновой кислоты-азотной кислоты, соль, полученная из бензолсульфоновой кислоты (не сольват), гидрат соли, полученной из бензолсульфоновой кислоты, и подобные.

[0016]

Виды и содержание кислоты, состоящей в кислотно-аддитивной

соли настоящего изобретения, ее сольвате или ее кристаллическом твердом веществе, включает по отношению к соединению (IA) 1) от приблизительно 1 до 2 молярных эквивалентов п-толуолсульфоновой кислоты, 2) смешанную кислоту, содержащую от приблизительно 1,0 до 1,9 молярных эквивалентов п-толуолсульфоновой кислоты и от приблизительно 0,1 до 0,9 молярных эквивалентов серной кислоты, 3) смешанную кислоту, содержащую от приблизительно 1,0 до 1,9 молярных эквивалентов п-толуолсульфоновой кислоты и от приблизительно 0,1 до 1,0 молярных эквивалентов хлористоводородной кислоты; 4) смешанную кислоту, содержащую от приблизительно 1,0 до 1,9 молярных эквивалентов п-толуолсульфоновой кислоты и от приблизительно 0,1 до 1,0 молярных эквивалентов бромистоводородной кислоты; 5) смешанную кислоту, содержащую от приблизительно 1,0 до 1,9 молярных эквивалентов п-толуолсульфоновой кислоты и от приблизительно 0,1 до 1,0 молярных эквивалентов азотной кислоты и 6) от приблизительно 1 до 2 молярных эквивалентов бензолсульфоновой кислоты и подобное. Количество молярных эквивалентов кислоты может содержать кислоту в качестве остаточного растворителя, такую как адгезионная кислота, количество молярных эквивалентов сольвата может содержать остаточный растворитель, такой как адгезионный растворитель.

[0017]

В частности, предпочтительный вариант осуществления кристаллического твердого вещества не сольвата или растворителя смешанной кислотной соли соединения (IA), в которой смешанная кислота образуется из от приблизительно 1,0 до 1,9 молярных эквивалентов п-толуолсульфоновой кислоты и от приблизительно 0,1 до приблизительно 0,9 молярных эквивалентов серной кислоты, представляет собой гидрат смешанной кислотной соли, полученной из произвольной комбинации от приблизительно 1,0 до 1,5 молярных эквивалентов п-толуолсульфоновой кислоты и от приблизительно 0,2 до 0,6 молярных эквивалентов серной кислоты. Более предпочтительным является гидрат смешанной кислотной соли, полученной из произвольной комбинации от приблизительно 1,2 до 1,3 молярных эквивалентов п-толуолсульфоновой кислоты и от

приблизительно 0,4 до 0,5 молярных эквивалентов серной кислоты, или гидрат смешанной кислотной соли, полученной из произвольной комбинации от приблизительно 1,1 до 1,4 молярных эквивалентов п-толуолсульфоновой кислоты и от приблизительно 0,3 до 0,7 молярных эквивалентов серной кислоты. Дополнительным предпочтительным является гидрат смешанной кислотной соли, полученной из произвольной комбинации приблизительно 1,3 молярных эквивалентов и от приблизительно 0,4 до 0,5 молярных эквивалентов серной кислоты. Другим предпочтительным вариантом осуществления является смешанное кристаллическое вещество гидрата смешанной кислотной соли п-толуолсульфоновой кислоты-серной кислоты, представленной вышеуказанной произвольной комбинацией, или кристаллическое твердое вещество гидрата смешанной кислотной соли, полученной из приблизительно 1 молярного эквивалента п-толуолсульфоновой кислоты и приблизительно 0,5 молярных эквивалентов серной кислоты.

[0018]

В качестве растворителя для образования сольватов приводят в качестве примера воду, этанол, 2-пропанол, метилацетат, этилацетат, н-пропилацетат, 1,2-диметоксиэтан, метилизобутилкетон, ацетонитрил или подобные. Предпочтительным является вода, этанол или 2-пропанол. Более предпочтительным является вода. Предпочтительное количество сольвата составляет от приблизительно 0,5 до 20 молярных эквивалентов, более предпочтительным является от приблизительно 5 до 17 молярных эквивалентов. Вода, составляющая гидрат, представляет собой предпочтительно кристаллическую воду, может содержать воду в качестве остаточного растворителя, такую как адгезионная вода.

[0019]

Содержание воды настоящего изобретения, например, может быть выбрано из диапазона от приблизительно 5 до 20 масс.%, может составлять от приблизительно 10 до 20 масс.% или также от приблизительно 10 до 20 масс.%. Кроме того, его содержание воды, например, может быть выбрано из диапазона от приблизительно 0,5 до 20 молярных эквивалентов, от приблизительно 5 до 17 молярных эквивалентов или также от 6 до 12 молярных эквивалентов

относительно соединения (IA). В частности, стабильность большинства кристаллических твердых веществ настоящего изобретения улучшается в зависимости от увеличения его содержания воды.

[0020]

Кислотно-аддитивную соль или ее сольват, предпочтительно ее кристаллическое твердое вещество кристаллизуют при перемешивании или оставляя стоять в течение от нескольких часов до нескольких дней при охлаждении от приблизительно  $-5$  до  $5^{\circ}\text{C}$  по мере необходимости после добавления обычно от приблизительно 0,5 до 50 молярных эквивалентов кислоты к раствору соединения (IA) по каплям при от приблизительно  $0^{\circ}\text{C}$  до комнатной температуры. Предпочтительное количество кислоты составляет от приблизительно 5 до 40 молярных эквивалентов, более предпочтительным является от приблизительно 10 до 30 молярных эквивалентов. Растворитель представляет собой предпочтительно ацетонитрил, ацетон, воду, этанол, 2-пропанол или два или более смешанных растворителей, выбранных из них, более предпочтительно ацетонитрил, воду или их смешанный растворитель. Получение кристаллического твердого вещества сольвата осуществляют путем растворения кислотно-аддитивной соли соединения (IA) в солюбилизирующем растворителе, содержащем растворитель, который сольватируют, по меньшей мере, при от приблизительно  $0^{\circ}\text{C}$  до комнатной температуры, и перемешивая или оставляя раствор при от приблизительно  $0^{\circ}\text{C}$  до комнатной температуры в течение от нескольких часов до трех дней. Его можно собирать из растворителя с помощью стандартных механизмов разделения, таких как фильтрование или разделение центрифугированием и выделять с помощью стандартных средств очистки, таких как промывание и сушка.

[0021]

Используемое в данном описании «кристаллическое твердое вещество» означает твердое вещество, имеющее структуру, в которой атомы, ионы или молекулы, составляющие твердое вещество, равномерно ориентируются, как выяснилось, что твердое вещество имеет периодичность или анизотропную природу. «Однофазное

кристаллическое вещество» означает кристаллическое твердое вещество, состоящее из единственного компонента или единственной структуры. «Смешанное кристаллическое вещество» означает смесь двух или более видов однофазных кристаллических веществ или кристаллических твердых веществ, составляющих периодическую структуру с помощью двух или более веществ, химические компоненты которых являются различными. «Кристаллическое твердое вещество, составляющее периодическую структуру с помощью двух или более веществ, химические компоненты которых являются различными» включает, например, 1) кристаллическое твердое вещество кристаллографически образует однородную твердую фазу и представляет собой химическую смесь, в которой ингредиенты вещества смешиваются в различном соотношении (например, твердый раствор, состоящий из неметаллических или комбинации металлических и неметаллических веществ), 2) кристаллическое твердое вещество состоит из двух или более видов веществ на различных химических компонентах, и часть его периодической структуры замещена другими химическими составляющими веществами 3) кристаллическое твердое вещество, в котором атомы или молекулы субстрата проникают в зазор периодической структуры, состоящей из двух или более видов субстрата на различных химических компонентах. А именно, «кристаллическое твердое вещество» включает «однофазное кристаллическое вещество» и «смешанное кристаллическое вещество». Без упоминания в частности, «кристаллическое вещество» имеет то же значение, что и «кристаллическое твердое вещество». Степень кристалличности кристаллической формы, например, может быть измерена с помощью ряда методик, включая измерение порошковой рентгеновской дифракции, измерение динамической сорбции паров, дифференциальную сканирующую калориметрию, колориметрическое измерение раствора, профиль растворимости и т. д.

Кристаллическое твердое вещество настоящего изобретения может представлять собой монокристаллическое вещество, сдвоенное кристаллическое вещество, поликристаллическое вещество и подобные, оно часто представляет собой монокристаллическое вещество или его смешанное кристаллическое вещество.

Кристаллическая форма (внешняя граница) особым образом не ограничена, например, она может представлять собой триклинный кристалл, моноклинный кристалл, орторомб (орторомбический кристалл), тетрагональный кристалл, кубический кристалл, тригональный кристалл (ромбоэдр), гексагональный кристалл или подобные и также может представлять собой сферолит, скелетный кристалл, дендритный кристалл, игольчатый кристалл (например, нитевидный кристалл) или подобные. Размер кристалла особым образом не ограничен, например, средний диаметр частиц кристалла составляет от 0,5 мкм до 1 мм, предпочтительно от приблизительно 1 до 500 мкм на основании метода лазерной дифракции.

[0022]

Кроме того, кристаллическое твердое вещество кислотной аддитивной соли соединения (IA) или ее сольвата может проявлять адсорбцию влаги в зависимости от изменения относительной влажности, как выяснилось, что ее гидратационная вода может изменяться. А именно, она может представлять собой кристаллическое твердое вещество, которое молекулы воды на воздухе могут легко перемещать внутрь и наружу через его кристаллическую решетку в виде кристаллической воды в зависимости от внешнего изменения влажности. В отношении таких кристаллических твердых веществ, даже когда их порошковая рентгеновская дифрактограмма несколько изменилась вместе с изменением их содержания воды, данное кристаллическое твердое вещество можно интерпретировать как по существу такое же кристаллическое твердое вещество, если они имеют характерные пики, описанные в настоящей заявке. Вода может представлять собой или кристаллическую воду, или остаточный растворитель, такой как адгезионная вода. Дополнительно кристаллическое твердое вещество может представлять собой или однофазное кристаллическое вещество, или смешанное кристаллическое вещество.

[0023]

Кристаллическое твердое вещество кислотной аддитивной соли соединения (IA) или ее сольвата предпочтительно характеризуется дифракционными пиками в спектре порошковой рентгеновской

дифракции.

[0024]

Настоящее изобретение также включает смешанное кристаллическое вещество, состоящее из ряда кристаллических твердых веществ соединения (IA), имеющих дифракционные пики при различных углах дифракции совместно в спектре порошковой рентгеновской дифракции. Смешанные кристаллические вещества включают однофазное кристаллическое вещество, характеризующееся, по меньшей мере, следующими дифракционными пиками.

[0025]

В настоящем описании дифракционный пик может представлять собой одинарный острый пик (синглетный тип), один из пологих пиков (уширенная форма) или от приблизительно двух до пяти кратных пиков (дублетный тип, триплетный тип, квартетный тип, квинтетный тип) и при этом обычно он представляет собой часто один острый пик.

[0026]

Кристаллическое твердое вещество из 8,5 гидратов 2 молярных эквивалентов соли п-толуолсульфоновой кислоты соединения (IA) демонстрирует порошковую рентгеновскую дифрактограмму, как показано на Фигуре 1, и демонстрирует характерные пики при угле дифракции ( $2\theta$ ):  $8,1\pm 0,2^\circ$ ,  $13,3\pm 0,2^\circ$ ,  $17,4\pm 0,2^\circ$ ,  $19,1\pm 0,2^\circ$  и  $21,3\pm 0,2^\circ$ .

[0027]

Кристаллическое твердое вещество смешанной кислотной соли соединения (IA), в котором смешанную соль получают из 1 молярного эквивалента п-толуолсульфоновой кислоты и 1 молярного эквивалента хлористоводородной кислоты, демонстрирует порошковую рентгеновскую дифрактограмму, как показано на Фигуре 2, и демонстрирует характерные пики при угле дифракции ( $2\theta$ ):  $8,5\pm 0,2^\circ$ ,  $10,2\pm 0,2^\circ$ ,  $20,3\pm 0,2^\circ$ ,  $24,6\pm 0,2^\circ$  и  $26,2\pm 0,2^\circ$ .

[0028]

Кристаллическое твердое вещество смешанной кислотной соли соединения (IA), в котором смешанную соль получают из 1 молярного эквивалента п-толуолсульфоновой кислоты и 1 молярного

эквивалента бромистоводородной кислоты, демонстрирует порошковую рентгеновскую дифрактограмму, как показано на Фигуре 3, и демонстрирует характерные пики при угле дифракции ( $2\theta$ ):  $8,5\pm 0,2^\circ$ ,  $10,3\pm 0,2^\circ$ ,  $16,6\pm 0,2^\circ$ ,  $24,7\pm 0,2^\circ$  и  $26,3\pm 0,2^\circ$ .

[0029]

Кристаллическое твердое вещество 2 молярных эквивалентов соли бензолсульфоновой кислоты соединения (IA) демонстрирует порошковую рентгеновскую дифрактограмму, как показано на Фигуре 5, и демонстрирует характерные пики при угле дифракции ( $2\theta$ ):  $10,3\pm 0,2^\circ$ ,  $13,3\pm 0,2^\circ$ ,  $16,5\pm 0,2^\circ$ ,  $19,2\pm 0,2^\circ$  и  $20,8\pm 0,2^\circ$ .

[0030]

Кристаллическое твердое вещество смешанной кислотной соли соединения (IA), в котором смешанную соль получают из 1,05 молярных эквивалентов п-толуолсульфоновой кислоты и 0,65 молярных эквивалентов серной кислоты, демонстрирует порошковую рентгеновскую дифрактограмму, как показано на Фигуре 16, и демонстрирует характерные пики при угле дифракции ( $2\theta$ ):  $8,4\pm 0,2^\circ$ ,  $10,2\pm 0,2^\circ$ ,  $13,1\pm 0,2^\circ$  и  $20,4\pm 0,2^\circ$ .

[0031]

Кристаллическое твердое вещество смешанной кислотной соли соединения (IA), в котором смешанную соль получают из 1 молярного эквивалента п-толуолсульфоновой кислоты и 0,5 молярных эквивалентов серной кислоты, демонстрирует порошковую рентгеновскую дифрактограмму, как показано на Фигуре 17, и демонстрирует характерные пики при угле дифракции ( $2\theta$ ):  $8,3\pm 0,2^\circ$ ,  $10,1\pm 0,2^\circ$ ,  $13,0\pm 0,2^\circ$ ,  $16,5\pm 0,2^\circ$  и  $20,3\pm 0,2^\circ$ .

[0032]

Кристаллическое твердое вещество гидрата 2 молярных эквивалентов соли п-толуолсульфоновой кислоты соединения (IA) демонстрирует порошковую рентгеновскую дифрактограмму, как показано на Фигуре 18, и демонстрирует характерные пики при угле дифракции ( $2\theta$ ):  $5,3\pm 0,2^\circ$ ,  $8,0\pm 0,2^\circ$ ,  $13,0\pm 0,2^\circ$ ,  $19,0\pm 0,2^\circ$  и  $20,3\pm 0,2^\circ$ .

[0033]

Кристаллическое вещество типа I (кристаллическое твердое вещество гидрата смешанной кислотной соли соединения (IA), в котором смешанная кислота образована из 1,3 молярных эквивалентов п-толуолсульфоновой кислоты и 0,35 молярных эквивалентов серной кислоты) демонстрирует порошковую рентгеновскую дифрактограмму, как показано на Фигуре 4, 5 или от 7 до 15, демонстрирует характерные пики при угле дифракции ( $2\theta$ ):  $8,2\pm 0,2^\circ$ ,  $8,9\pm 0,2^\circ$ ,  $10,1\pm 0,2^\circ$ ,  $11,4\pm 0,2^\circ$ ,  $13,0\pm 0,2^\circ$ ,  $20,3\pm 0,2^\circ$  и  $26,2\pm 0,2^\circ$ . В частности, более характерными пиками являются углы дифракции ( $2\theta$ ):  $8,2\pm 0,2^\circ$ ,  $10,1\pm 0,2^\circ$ ,  $13,0\pm 0,2^\circ$  и  $20,3\pm 0,2^\circ$ .

[0034]

Кристаллическое твердое вещество кислотно-аддитивной соли соединения (IA) или ее сольвата представляет собой предпочтительно, по меньшей мере, один пик, выбранный из угла дифракции ( $2\theta$ ):  $8,2\pm 0,2^\circ$ ,  $10,1\pm 0,2^\circ$ ,  $13,0\pm 0,2^\circ$  и  $20,3\pm 0,2^\circ$ .

[0035]

Кристаллическое твердое вещество кислотно-аддитивной соли соединения (IA) или ее сольвата представляет собой предпочтительно, по меньшей мере, один пик, выбранный из угла дифракции ( $2\theta$ ):  $8,2\pm 0,2^\circ$ ,  $8,9\pm 0,2^\circ$ ,  $10,1\pm 0,2^\circ$ ,  $11,4\pm 0,2^\circ$ ,  $13,0\pm 0,2^\circ$ ,  $20,3\pm 0,2^\circ$  и  $26,2\pm 0,2^\circ$ .

[0036]

Кристаллическое твердое вещество кислотно-аддитивной соли соединения (IA) или ее сольвата представляет собой предпочтительно, по меньшей мере, один пик, выбранный из угла дифракции ( $2\theta$ ):  $8,2\pm 0,2^\circ$ ,  $8,9\pm 0,2^\circ$ ,  $10,1\pm 0,2^\circ$ ,  $11,4\pm 0,2^\circ$ ,  $13,0\pm 0,2^\circ$ ,  $19,9\pm 0,2^\circ$ ,  $20,3\pm 0,2^\circ$ ,  $21,5\pm 0,2^\circ$  и  $26,2\pm 0,2^\circ$ .

[0037]

Кристаллическое твердое вещество кислотно-аддитивной соли соединения (IA) или ее сольвата представляет собой предпочтительно, по меньшей мере, один пик, выбранный из угла дифракции ( $2\theta$ ):  $8,2\pm 0,2^\circ$ ,  $8,9\pm 0,2^\circ$ ,  $10,1\pm 0,2^\circ$ ,  $13,0\pm 0,2^\circ$ ,  $16,5\pm 0,2^\circ$ ,  $17,0\pm 0,2^\circ$ ,  $17,9\pm 0,2^\circ$ ,  $19,0\pm 0,2^\circ$ ,  $20,3\pm 0,2^\circ$  и  $26,2\pm 0,2^\circ$ .

[0038]

Кристаллическое твердое вещество настоящего изобретения обычно получают путем кристаллизации соединения (IA) в перенасыщенном состоянии после растворения соединения (IA) в растворителе для кристаллизации и/или в кислоте. Способ кристаллизации (способ осуществления перехода в перенасыщенное состояние) особым образом не ограничен, например, может быть представлен в качестве примера способ испарения (способ испарения растворителя для кристаллизации из кристаллизационного раствора), способ охлаждения (способ охлаждения кристаллизационного раствора или раствора соединения (IA)), способ кристаллизации антирастворителем (способ добавления антирастворителя соединения (IA) в кристаллизационный раствор), способ добавления затравочного кристалла (способ добавления затравочного кристалла, содержащего соединение (IA), в кристаллизационный раствор) и подобные. Например, кристаллическое твердое вещество настоящего изобретения может быть получено с помощью способа добавления затравочного кристалла для кристаллизации соединения (IA) путем добавления затравочного кристалла к раствору растворенного соединения (IA) в растворителе для кристаллизации и/или в кислоте, после получения затравочного кристалла из способа испарения (способа кристаллизации из кристаллизационного раствора в перенасыщенном состоянии, полученного путем испарения кристаллизационного раствора (или раствора), содержащего соединение (IA) и растворитель для кристаллизации, из растворителя для кристаллизации) или способа охлаждения (способа кристаллизации из кристаллизационного раствора в перенасыщенном состоянии, полученного путем охлаждения кристаллизационного раствора (или раствора), содержащего соединение (IA) и растворитель для кристаллизации).

В соответствии с данным способом кристаллическое твердое вещество может быть эффективно получено.

[0039]

В качестве растворителя для кристаллизации может быть представлен в качестве примера C<sub>1-4</sub>-алканол, такой как метанол, этанол, 1-пропанол, 2-пропанол, 1-бутанол, 2-бутанол и т. д.; C<sub>5-</sub>

алкан, такой как пентан, гексан и т. д.; ди- $C_{1-4}$ алкиловый эфир, такой как диизопропиловый эфир;  $C_{2-4}$ кетон, такой как ацетон, метилэтилкетон; амидный растворитель, такой как диметилацетамид, N-метилпирролидон и т. д.; ацетонитрил, вода и т. д. Данные растворители для кристаллизации могут быть использованы отдельно или в виде смешанного растворителя.

[0040]

Количество растворителя для кристаллизации, например, составляет от 1 до 100 мл, предпочтительно от 2 до 60 мл и более предпочтительно от приблизительно 5 до 55 мл для 1 г соединения (IA).

[0041]

Процесс кристаллизации может быть проведен за один раз и еще может повторяться несколько раз для повышения чистоты кристаллического твердого вещества. Кристаллизованный материал, полученный с помощью кристаллизации, обычно очищают (отделенный от аморфного материала) с помощью способов разделения, таких как фильтрование и разделение центрифугированием. Отделенные кристаллизованные материалы могут быть высушены.

[0042]

Способ сушки может представлять собой любой из естественной сушки, сушки воздухом и сушки при пониженном давлении. Например, сушка при пониженном давлении может осуществляться при от приблизительно 1 до 100 гПа, предпочтительно от приблизительно 1 до 40 гПа (например, от 1,5 до 10 гПа, от 10 до 35 гПа). Температура сушки, например, может представлять собой от комнатной температуры до нагревания, предпочтительно от приблизительно 20 до 80°C. Время сушки, например, может составлять от приблизительно 0,5 до 48 часов, предпочтительно от приблизительно 0,5 до 24 часов.

[0043]

Кроме того, кристаллическое твердое вещество кислотно-аддитивной соли настоящего изобретения или ее сольвата может быть синтезировано с помощью добавления кислоты в реакционный раствор или раствор, такой как элюат колонки, содержащий

соединение (IA). Подробно кристаллическое твердое вещество кислотнo-аддитивной соли соединения (IA) может быть получено с помощью добавления от приблизительно 2 до 40 масс. % кислоты в реакционный раствор или элюат колонки, содержащий соединение (IA), и добавления затравочного кристалла в случае необходимости, и охлаждения до от приблизительно -5 до 5°C, и затем перемешивания или оставления в течение от приблизительно 1 часа до приблизительно 4 дней для кристаллизации соединения (IA), и промывания холодной водой или кислотой, и высушивания при нормальном давлении или пониженном давлении в течение от приблизительно 0,5 до 10 часов. Или другое кристаллическое твердое вещество кислотнo-аддитивной соли из кристаллического твердого вещества кислотнo-аддитивной соли настоящего изобретения (например, представляет собой Z-кристалл) может быть также получено с помощью растворения или суспендирования Z-кристалла в растворителе для кристаллизации и проведения солевого обмена соединения (IA) с помощью добавления другой кислоты и затем кристаллизации из полученного раствора.

[0044]

Например, кристаллическое твердое вещество гидрата 2 молярных эквивалентов соли п-толуолсульфоновой кислоты соединения (IA) получают следующим образом. А именно, к раствору ацетонитрила, раствору ацетона, водному раствору или их смешанному раствору, содержащему соединение (IA), добавляют водный раствор от приблизительно 2 до 20 молярных эквивалентов п-толуолсульфоновой кислоты для ее растворения и полученный раствор кристаллизуют, оставляя при от комнатной температуры до приблизительно 0-5°C в течение от приблизительно 1 до 4 дней. Полученное кристаллическое твердое вещество промывают холодной водой и высушивают на воздухе при комнатной температуре в течение от приблизительно 1 до 3 часов с получением желаемого кристаллического твердого вещества гидрата 2 молярных эквивалентов соли п-толуолсульфоновой кислоты.

Кроме того, кристаллическое вещество типа I соединения (IA) (смешанное кристаллическое вещество гидрата смешанной кислотной

соли, образованной из 1,3 молярных эквивалентов п-толуолсульфоновой кислоты и 0,35 молярных эквивалентов серной кислоты) получают следующим образом. А именно, кристаллическое твердое вещество гидрата 2 молярных эквивалентов п-толуолсульфоновой кислоты соединения (IA) растворяют в смешанном растворе серной кислоты и воды и полученный раствор кристаллизуют, оставляя при от 0 до 5°C в течение от приблизительно 1 до 4 дней, полученное кристаллическое твердое вещество промывают холодной водой и высушивают на воздухе при комнатной температуре в течение от приблизительно 0,5 до 2 часов, получая кристаллическое вещество типа I. Или к смешанному раствору ацетонитрила и воды, содержащему соединение (IA), добавляют серную кислоту и затравочный кристалл в случае необходимости, полученный раствор охлаждают до от приблизительно -5 до 5°C и перемешивают или оставляют в течение от приблизительно 1 часа до 4 дней для кристаллизации. Полученное кристаллическое твердое вещество промывают холодной водой или кислотой и высушивают при нормальном давлении или пониженном давлении в течение от приблизительно 0,5 до 10 часов с получением кристаллического вещества типа I.

Кристаллическое вещество типа I соединения (IA) может включать еще более от приблизительно 0,01 до 0,1 молярных эквивалентов п-толуолсульфоновой кислоты и/или от приблизительно 0,01 до 0,1 молярных эквивалентов серной кислоты в качестве остаточной кислоты в некоторых случаях. Остаточная кислота иногда может содержаться в форме, которая прикреплена к кристаллу или включена в кристалл.

Дополнительно, кристаллическое твердое вещество кислотно-аддитивной соли настоящего изобретения может быть синтезировано путем солевого обмена из кристаллического вещества кислотно-аддитивной соли другой композиции. Например, кристаллическое твердое вещество гидрата 2 молярных эквивалентов соли п-толуолсульфоновой кислоты соединения (IA) растворяют или суспендируют в растворителе для кристаллизации и/или кислоте, и добавляют соответствующую кислоту, и охлаждают до от

приблизительно  $-5$  до  $5^{\circ}\text{C}$ . Полученный раствор кристаллизуют, осуществляя солевой обмен, перемешивая или оставляя в течение от приблизительно 1 часа до 4 дней. Полученное кристаллическое твердое вещество промывают холодной водой или кислотой и высушивают при нормальном давлении или пониженном давлении в течение от приблизительно 0,5 до 10 часов с получением кристаллического твердого вещества кислотной соли настоящего изобретения.

[0045]

В качестве предпочтительного количества кислоты в способе получения кристаллического вещества типа I соединения (IA) (смешанное кристаллическое вещество гидрата смешанной кислотной соли, образованной из 1,3 молярных эквивалентов п-толуолсульфоновой кислоты и 0,35 молярных эквивалентов серной кислоты) моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты составляет от приблизительно 2 до 3 масс.%, более предпочтительно от приблизительно 2,2 до 2,5 масс.% моногидрата п-толуолсульфоновой кислоты для раствора, содержащего соединение (IA), и серная кислота составляет от приблизительно 4,5 до 7 масс.%, более предпочтительно от приблизительно 5 до 6 масс.% для раствора, содержащего соединение (IA). Или для 1 масс. ч. соединения (IA) моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты составляет от приблизительно 1,2 до 1,5 масс.% и 75% серная кислота составляет от приблизительно 2,7 до 3,5 масс.%.

[0046]

Ниже представлены определяющие способы кристаллического твердого вещества настоящего изобретения.

В условиях отсутствия ссылки в частности, числовое значение описания и формулы изобретения является близким по значению. Числовое изменение происходит при калибровке устройства, ошибке устройства, чистоте вещества, размере кристалла, размере выборки и других факторах.

[0047]

Кристаллическое твердое вещество настоящего изобретения полностью идентифицируется с помощью спектрофотометрических

детекторов (например, дифракции рентгеновских лучей, инфракрасного спектра, спектра Рамана и ЯМР твердого тела).

[0048]

Кристаллическое твердое вещество соединения (IA), его кислотно-аддитивную соль или его сольват предпочтительно идентифицируют с помощью профиля порошковой рентгеновской дифракции. Характерные дифракционные пики выбирают из предпочтительно приблизительно 10, более предпочтительно приблизительно 5, еще более предпочтительно приблизительно 3 на дифрактограмме.

[0049]

Учитывая, что может иметь место погрешность в диапазоне  $\pm 0,2^\circ$  в дифракционных углах ( $2\theta$ ) при порошковой рентгеновской дифракции, обычно значение вышеуказанного угла дифракции следует понимать как включающее значения в диапазоне приблизительно  $\pm 0,2^\circ$ . Следовательно, настоящее изобретение включает не только кристаллические твердые вещества, углы дифракции пиков которых при порошковой рентгеновской дифракции совершенно совпадают, но также кристаллические вещества, углы дифракции пиков которых совпадают с погрешностью приблизительно  $\pm 0,2^\circ$ .

[0050]

В большинстве случаев известно, что относительные интенсивности и абсолютные интенсивности различных пиков, показанные в Таблицах и на Фигурах ниже, могут варьироваться в зависимости от ряда факторов, таких как ориентационные эффекты кристаллических твердых веществ в пучке рентгеновских лучей, влияние крупных частиц, чистота анализируемого материала или степень кристалличности образца. Положение пика также может сдвигаться при изменениях уровня образца. Кроме того, измерения с использованием другой длины волны приведут к различным сдвигам в соответствии с уравнением Брэгга ( $n\lambda = 2d \sin\theta$ ). Такие дополнительные модели XRPD, полученные с использованием другой длины волны, входят в объем настоящего изобретения.

Используемые в настоящем описании характерные дифракционные пики представляют собой пики, выбранные из наблюдаемой

дифракционной картины. Для проведения различия между множественным кристаллическим твердым веществом, пик которого показан для кристаллического вещества и не показан для другого кристаллического твердого вещества, становится более предпочтительным характерным, чем размер пика, когда указано кристаллическое твердое вещество. Кристаллическое твердое вещество может быть охарактеризовано с помощью одного или двух пика(ов), если он представляет собой такой характерный пик(и).

[0051]

В частности, кристаллическое вещество типа I можно отличить от других кристаллических форм (например, безводных и т. д.), раскрытых в настоящем описании, при наличии характерных дифракционных пиков. Кроме того, сравнивая диаграмму, полученную путем измерения, если данные характерные пики совпадают, можно сказать, что спектр порошковой рентгеновской дифракции по существу совпадает. Содержание воды кристаллического вещества типа I можно изменить с помощью относительной влажности и можно изменить его состояние гидратации. Кристаллические вещества типа I, имеющие различное содержание воды, имеют характерные пики подобно, как показано на Фигуре 4, 5 или 8-15.

Характерными пиками обычно являются, по меньшей мере, три пика, выбранных из угла дифракции ( $2\theta$ ):  $8,2\pm 0,2^\circ$ ,  $8,9\pm 0,2^\circ$ ,  $10,1\pm 0,2^\circ$ ,  $11,4\pm 0,2^\circ$ ,  $13,0\pm 0,2^\circ$ ,  $19,9\pm 0,2^\circ$ ,  $20,3\pm 0,2^\circ$  и  $26,2\pm 0,2^\circ$ . Более предпочтительными характерными пиками обычно являются, по меньшей мере, три пика, выбранных из угла дифракции ( $2\theta$ ):  $8,2\pm 0,2^\circ$ ,  $10,1\pm 0,2^\circ$ ,  $13,0\pm 0,2^\circ$  и  $20,3\pm 0,2^\circ$ .

[0052]

Анализ монокристаллической структуры (см. Toshio Sakurai et al. «A guidance of X-ray structural analysis» Shokabo issue (1983), Stout & Jensen et al. X-Ray Structure Determination: A Practical Guide, Macmillan CO., New York (1968)) представляет собой один из способов идентификации кристалла, он обеспечивает возможность получить кристаллографические параметры кристалла, дополнительно координату атома (значение, показывающее пространственное положение относительно каждого атома) и

трехмерную структурную модель. Анализ монокристаллической структуры полезен для идентификации структуры кристаллов комплекса, такого как настоящее изобретение.

[0053]

Инфракрасная абсорбционная спектроскопия представляет собой способ определения степени поглощения инфракрасного излучения, когда оно проходит через образцы с каждым волновым числом. Инфракрасный спектр поглощения обычно показан на графике волнового числа на горизонтальной оси и коэффициента пропускания или поглощения на вертикальной оси. Волновое число и коэффициент пропускания (или поглощения) пика поглощения могут быть считаны из графика, или может быть использовано рассчитанное значение с помощью оборудования для обработки данных. Инфракрасный спектр поглощения определяется химической структурой вещества. Таким образом, вещество может быть определено и зафиксировано количественно с помощью измерения поглощения различных волновых чисел. Кристаллические полиморфные модификации можно различить с помощью сравнения полос поглощения характеристических функциональных групп для кристаллической полиморфной модификации, то есть главным образом функциональных групп, связанных с водородной связью в кристаллической структуре, таких как C=O-связь, OH-связь, NH-связь и подобные, и других характеристических функциональных групп, таких как CX (галоген), C=C, C≡C и подобные. Полосы поглощения для характеристической функциональной группы выбирают из приблизительно 20, более предпочтительно приблизительно 10, наиболее предпочтительно приблизительно 5 пиков поглощения. Обычно спектр поглощения образца измеряется в диапазоне от  $4000\text{ см}^{-1}$  до  $400\text{ см}^{-1}$  волнового числа. Инфракрасная абсорбционная спектроскопия проводится при тех же условиях процесса, при которых подтверждается разрешающая способность устройства, и масштаб, и точность волнового числа.

[0054]

Учитывая, что может иметь место погрешность в диапазоне  $\pm 2\text{ см}^{-1}$  в полосах поглощения ( $\text{см}^{-1}$ ) в инфракрасной абсорбционной спектроскопии, обычно значение вышеуказанных пиков поглощения

следует понимать как включающее значения в диапазоне приблизительно  $\pm 2 \text{ см}^{-1}$ . Следовательно, настоящее изобретение включает не только кристаллические вещества, пики поглощения которых в инфракрасной абсорбционной спектроскопии полностью совпадают, но также кристаллические вещества, пики поглощения которых совпадают с погрешностью приблизительно  $\pm 2 \text{ см}^{-1}$ .

[0055]

Инфракрасная абсорбционная спектроскопия включает способ измерения для таблеток бромида калия, раствора, пасты, жидкой мембраны, тонкой пленки или газовых образцов, метод НПВО, метод диффузного отражения и подобные. Среди них метод НПВО (нарушенного полного внутреннего отражения) называется как метод измерения полного внутреннего отражения и один из методов отражения. Он представляет собой метод, при котором образец прикрепляется к поверхности призмы, изготовленной из вещества с высоким показателем преломления, такого как KRS-5, свет вводится в призму под оптимальным углом или более, и полностью отраженный свет измеряют на границе призмы и образца для получения спектра поглощения. Поскольку одно из условий измерения с помощью метода НПВО заключается в том, что показатель преломления призмы больше, чем образца, необходимо изменить материал призмы в зависимости от образца. Кроме того, другое условие заключается в том, что призма и образец должны быть присоединены. Следовательно, метод НПВО подходит для измерения жидкости, порошка, пластического материала, мягкой резины или подобного и имеет преимущество в способности измерения без химической или физической обработки образца. С другой стороны, метод диффузного отражения представляет собой метод измерения в виде порошка без внесения таблетки бромида калия в измерение для образцов порошка. Когда образец подвергается воздействию света, возникает свет, который регулярно отражается от поверхности порошка и выходит наружу, и диффузный отражающий свет (рассеивающий свет), который попадает внутрь образца, повторяет пропускание и диффузию и затем выходит на поверхность. Последний используется для метода диффузного отражения для получения спектра

поглощения.

[0056]

Спектр Рамана показан характерными особенностями молекулярных или решеточных колебаний. Происхождение представляет собой пассивное столкновение молекулы и фотона, который является световой частицей, включающей световой луч. Столкновение молекул и фотонов приводит к обмену энергией. В результате энергия и затем длина волны фотона изменяются. То есть спектр Рамана представляет собой набор линий в чрезвычайно узком спектре, испускаемом целевой молекулой, когда она подвергается воздействию падающего света. Ширина каждой линии спектра в значительной степени зависит от ширины спектра падающего света, и затем источника света определено в одном цвете, например, при использовании лазер. Длина волны каждой линии спектра Рамана показана с помощью сдвига волнового числа от падающего света, и это представляет собой разницу между соответствующими длинами волн рамановской линии и падающего света. Спектр Рамана состоит в измерении колебательного состояния молекул и определяется их молекулярной структурой.

Учитывая, что может иметь место погрешность в диапазоне  $\pm 2$   $\text{см}^{-1}$  в полосах поглощения ( $\text{см}^{-1}$ ) в спектре Рамана, обычно значение вышеуказанных пиков поглощения следует понимать как включающее значения в диапазоне приблизительно  $\pm 2$   $\text{см}^{-1}$ . Следовательно, настоящее изобретение включает не только кристаллические вещества, пики поглощения которых в спектре Рамана полностью совпадают, но также кристаллические вещества, пики поглощения которых совпадают с погрешностью приблизительно  $\pm 2$   $\text{см}^{-1}$ .

[0057]

$^{13}\text{C}$ -ЯМР твердого тела (Ядерный магнитный резонанс) является пригодным для идентификации кристаллической формы, потому что (i) число спектров соответствует числу атомов углерода в соединении, (ii) диапазон химического сдвига значительно сравним с  $^1\text{H}$ -ЯМР, (iii) сигналы являются четкими по сравнению с  $^1\text{H}$ -ЯМР твердого тела, (iv) химический сдвиг не изменяется, даже если включена добавка или подобное. Ожидается, что наблюдаемые

химические сдвиги незначительно изменяются в зависимости от используемого определенного спектрометра или методики получения образца исследователем. Интервал погрешности в спектре  $^{13}\text{C}$ -ЯМР твердого тела составляет приблизительно  $\pm 0,5$  м.д.

[0058]

Кристаллическое твердое вещество настоящего изобретения может быть идентифицировано с помощью методов термического анализа.

ДСК (дифференциальная сканирующая калориметрия), один из основных методов измерения термического анализа представляет собой метод измерения термических свойств вещества как совокупности атома (ов) и молекулы (молекул). Кривая дифференциальной сканирующей калориметрии может быть получена путем измерения температур или изменения теплоемкости в динамике по времени фармацевтического активного ингредиента с помощью ДСК и нанесения на график полученных данных к температуре или времени. Из кривой дифференциальной сканирующей калориметрии можно получить информацию о температуре начала разложения, эндотермическом максимуме плавления и энтальпии фармацевтически активного ингредиента.

В отношении ДСК, известно, что наблюдаемая температура может зависеть от скорости изменения температуры, методик получения образца или определенных устройств. Таким образом, «температура плавления» в ДСК относится к температуре начала разложения, менее подверженной методикам получения образца. Интервал погрешности в температуре начала разложения, полученной из кривой дифференциальной сканирующей калориметрической, составляет приблизительно  $\pm 2^\circ\text{C}$ .

[0059]

ТГ/ДТА (Термогравиметрический/Дифференциальный термический анализ) представляет собой один из основных методов измерения термического анализа и представляет собой метод измерения массы и термического свойства вещества как совокупности атома и молекулы. ТГ/ДТА представляет собой метод измерения изменения массы и количества тепла относительно температуры или времени

активного фармацевтического ингредиента, и кривую ТГ (термогравиметрическую) и ДТА (дифференциального термического анализа) получают путем нанесения на график полученных данных к температуре или времени. Из кривой ТГ/ДТА может быть получена информация о массе при разложении активного фармацевтического ингредиента, дегидратации, окислении, восстановлении, сублимации, и испарении, и изменении количества тепла.

Известно, что наблюдаемое изменение температура и массы может зависеть от скорости нагревания, используемой методики получения образца и определенного устройства для ТГ/ДТА. При распознавании идентичности кристаллического вещества общая структура является важной и может в некоторой степени изменяться в зависимости от условий измерения.

[0060]

Динамическая сорбция паров (ДСП) представляет собой гравиметрический метод, который измеряет, насколько быстро и сколько воды абсорбируется и десорбируется образцом при некоторой относительной влажности (ОВ).

Степень абсорбции воды рассчитывается по изменению массы при контролируемой влажности, увеличенной от 0% ОВ до 95% ОВ с шагом 5% или 10%. Аналогичным образом, степень десорбции воды рассчитывается при снижении влажности от 95% ОВ до 0% ОВ.

Изотерму абсорбции-десорбции получают с помощью нанесения на график значения изменения массы при каждой влажности. Данные результаты могут обеспечить информацию об абсорбции и десорбции адгезионной воды. Когда безводное кристаллическое вещество превращается в кристаллическое вещество гидрата с помощью влажности, результаты измерения показывают влажность превращения и количество кристаллической воды.

Результаты характера изменения абсорбции и десорбции адгезионной воды или кристаллической воды зависят от диаметра частиц, кристалличности и кристаллической структуры.

[0061]

Натриевую соль соединения (IA) или ее сольват получают с помощью добавления источника натрия, такого как гидроксид натрия или бикарбонат натрия к раствору, содержащему соединение (IA),

для доведения рН до от приблизительно 5 до 6,5 и затем концентрирования при пониженном давлении и/или лиофилизации. Натриевая соль или ее сольват имеет предпочтительные характеристики, такие как: 1) высокая растворимость в воде, 2) хорошая устойчивость к теплу, влаге, растворению и/или свету, 3) небольшой удельный объем, 4) трудно зарядить, 5) может быть изготовлена в условиях низкого воздействия на окружающую среду, 6) может производиться в большом количестве, 7) может контролироваться до подходящего диапазона рН для введения в вену без сосудистой боли, 8) обладает подходящим свойством для лиофилизированного состава или 9) высокая скорость растворения в воде и подобное.

Натриевая соль соединения (IA) является пригодной в качестве фармацевтического активного ингредиента или его исходного материала. Хотя натриевая соль может быть получена непосредственно из соединения (IA), она может быть также получена с помощью лиофилизации водного раствора, содержащего кислотно-аддитивную соль соединения (IA) или ее сольвата, предпочтительно ее кристаллическое твердое вещество, и гидроксид натрия, и необязательно другие вспомогательные вещества (например, сахара, модификаторы рН, хлорид натрия или хлорид магния) в соответствии с методиками, хорошо известными в данной области техники. Натриевая соль соединения (IA) является предпочтительно некристаллической, другими словами аморфной формой, и ее растворимость в воде является очень высокой.

[0062]

В качестве условия для лиофилизации условие для замораживания представляет собой от приблизительно  $-50$  до  $-3^{\circ}\text{C}$  в течение от 0,5 до 5 часов, предпочтительно от приблизительно  $-40$  до  $-5^{\circ}\text{C}$  в течение от 1 до 4 часов, и условие для отжига представляет собой от приблизительно  $-40$  до  $-20^{\circ}\text{C}$  в течение от 1 до 3 часов, предпочтительно от приблизительно  $-35$  до  $-25^{\circ}\text{C}$  в течение от 1,5 до 2,5 часов, условие первичной сушки представляет собой от приблизительно  $-50$  до  $-10^{\circ}\text{C}$  в течение от 0,1 до 150 часов при от приблизительно 5 до 20 Па под вакуумом,

предпочтительно от приблизительно  $-40$  до  $-20^{\circ}\text{C}$  в течение от  $0,5$  до  $130$  часов при от  $7,5$  до  $15$  Па под вакуумом, и условие вторичной сушки представляет собой от приблизительно  $15$  до  $70^{\circ}\text{C}$  в течение от  $1$  до  $7$  часов при от  $5$  до  $20$  Па под вакуумом, предпочтительно при от  $20$  до  $65^{\circ}\text{C}$  в течение от  $1,5$  до  $6,5$  часов при от  $5$  до  $20$  Па под вакуумом.

[0063]

Состав настоящего изобретения после лиофилизации вводят после добавления раствора, такого как дистиллированная вода для инъекций, физиологический раствор или раствор глюкозы во время применения для растворения. Фармацевтическая композиция настоящего изобретения обладает широким антибактериальным спектром в отношении грамположительных бактерий и грамотрицательных бактерий, в частности  $\beta$ -лактамазы, продуцирующейся грамотрицательными бактериями, и не проявляет перекрестной резистентности с существующими лекарственными средствами цефемов и карбапенемами.

[0064]

Соединение (IA) настоящего изобретения, его натриевая соль, его кислотно-аддитивная соль или его сольват обладает широким антибактериальным спектром, в частности оно обладает высокой антибактериальной активностью в отношении  $\beta$ -лактамазы, продуцирующейся грамотрицательными бактериями (например, класса В типа металло- $\beta$ -лактамаз, продуцирующихся грамотрицательными бактериями). Таким образом, оно является эффективным для профилактики или лечения различных заболеваний, вызываемых бактериями, являющимися причиной, у различных млекопитающих, включая человека, например, инфекционных заболеваний дыхательных путей, инфекционных заболеваний мочевой системы, инфекционных заболеваний дыхательной системы, сепсиса, нефрита, холецистита, инфекционных заболеваний ротовой полости, эндокардита, пневмонии, миелита мембраны костного мозга, среднего отита, энтерита, эмпиемы, инфекционных заболеваний ран, оппортунистической инфекции и подобного.

[0065]

Поскольку соль настоящего изобретения или ее сольват и ее кристаллическое твердое вещество обладает высокой растворимостью, она в частности подходит для инъекции. Кроме того, соль настоящего изобретения или ее сольват и ее кристаллическое твердое вещество также обладают преимуществами в виде фармакокинетики высокой концентрации в крови, большой продолжительности действия и/или значительной миграции в ткани и подобного. Кроме того, соль настоящего изобретения или ее сольват и ее кристаллическое твердое вещество обладает высокой стабильностью в плазме человека и является чрезвычайно эффективной в качестве лекарственного средства. Дополнительно, поскольку соль настоящего изобретения или ее сольват и кристаллическое твердое вещество обладает предпочтительными характеристиками с точки зрения производства, такими как: (1) хорошая устойчивость к теплу, влаге, растворению и/или свету, (2) стабильность при хранении и/или стабильность при окрашивании является высокой, (3) можно обеспечить лекарственное вещество высокой чистоты, (4) удобный процесс фильтрования или центрифугирования, (5) улучшает эффективность удаления растворителя, (6) небольшой удельный объем, (7) трудно зарядить, (8) может быть изготовлена в условиях низкого воздействия на окружающую среду, (9) может производиться в большом количестве и подобное, она является пригодной в качестве исходного материала для производства лекарственного средства.

[0066]

Соль настоящего изобретения или ее сольват и ее кристаллическое твердое вещество можно вводить пациенту непосредственно или также можно вводить фармацевтическую композицию, в которой кристаллическое твердое вещество, описанное выше, смешивается с фармацевтическим носителем или эксципиентом. Техническая информация для приготовления и введения лекарственного средства может быть найдена в «Remington's Pharmacological Sciences» Mack PublishingCo., Easton, PA. последнее издание.

[0067]

Фармацевтическую композицию настоящего изобретения можно вводить перорально или парентерально. Способы парентерального введения включают дермальное, подкожное, внутривенное, внутриартериальное, внутримышечное, внутрибрюшинное, трансмукозальное, ингаляционное, трансназальное, офтальмологическое, во внутреннее ухо или вагинальное введение и подобное.

[0068]

В случае перорального введения могут быть получены в соответствии со стандартным способом и введены любые формы, которые обычно используются, такие как твердые составы для перорального введения (например, таблетки, порошки, гранулы, капсулы, пилюли, пленки или подобные), жидкие составы для перорального введения (например, суспензия, эмульсия, эликсир, сироп, лимонад, спиртовой раствор, ароматическая вода, экстракт, отвар, настойка или подобное) и подобное. При этом таблетки могут представлять собой таблетки с сахарным покрытием, таблетки с пленочным покрытием, таблетки с энтеросолюбильным покрытием, таблетки с замедленным высвобождением, таблетки пастилки, сублингвальные таблетки, буккальные таблетки, жевательные таблетки или перорально распадающиеся таблетки. Порошки и гранулы могут представлять собой сухие сиропы. Капсулы могут представлять собой мягкие капсулы, микрокапсулы или капсулами с замедленным высвобождением.

[0069]

В случае парентерального введения могут быть предпочтительно введены любые формы, которые обычно используются, такие как инъекции (например, внутривенная инъекция, внутримышечная инъекция, внутривенная капельница, ампула для подкожной инъекции, ампулы, растворы, суспензии или подобное), средство для местного введения (например, ушные капли, назальные капли, глазные капли, мази, эмульсии, спреи, аэрозоли, ингаляторы, суппозитории или подобные), препараты для наружного применения (например, лосьоны, инъекционные средства, покрывающие агенты, жидкости для полоскания рта, клизмы, мази, гипс, желе с лекарственным веществом, кремы, пластыри,

катаплазмы, порошки для наружного применения, суппозитории или подобные) и подобные. При этом инъекции могут являться эмульсиями, тип которых представляет собой М/В, В/М, М/В/М, В/М/В или подобное. В частности, инъекции могут быть получены с использованием порошкообразного состава или лиофилизированного состава, содержащего соль настоящего изобретения, или ее сольват, или ее кристаллическое твердое вещество. Предпочтительно, она представляет собой лиофилизированный состав, содержащий соль настоящего изобретения, или ее сольват, или ее кристаллическое вещество. Лيوфилизированный состав настоящего изобретения можно использовать в качестве водного раствора для применения, такого как инъекция. В данном случае соль или кристаллическое твердое вещество, имеющее хорошую растворимость в воде или высокую скорость растворения в воде, являются предпочтительным. Предпочтительно, представлена натриевая соль соединения (IA).

[0070]

Фармацевтическая композиция может быть получена с помощью смешивания эффективного количества соединения настоящего изобретения с различными фармацевтическими вспомогательными веществами, подходящими для состава, такими как эксципиенты, связующие вещества, разрыхлители, скользящие вещества и подобные. Кроме того, фармацевтическая композиция может быть предназначена для педиатрических пациентов, гериатрических пациентов, тяжелых случаев или операций с помощью соответствующего изменения эффективного количества соединения настоящего изобретения, состава и/или различных фармацевтических вспомогательных веществ. Педиатрические фармацевтические композиции предпочтительно вводят пациентам в возрасте до 12 или 15 лет. Кроме того, педиатрические фармацевтические композиции можно вводить пациентам, которые находятся в возрасте до 27 дней после рождения, от 28 дней до 23 месяцев после рождения, от 2 до 11 лет, от 12 до 16 лет или 18 лет. Гериатрические фармацевтические композиции предпочтительно вводят пациентам в возрасте 65 лет или старше.

[0071]

Хотя подходящий путь введения не ограничен, он может включать пероральное, ректальное, трансмукозальное, энтеральное, внутримышечное, подкожное, интраспинальное, интратекальное, прямое интравентрикулярное, внутривенное, внутрибрюшинное, интраназальное, внутриглазное введение и инъекцию. Внутривенная инъекция является предпочтительной. Фармацевтическая композиция настоящего изобретения может быть приготовлена с помощью способа, хорошо известного в данной области техники, такого как способы стандартного смешивания, растворения, гранулирования, нанесения сахарного покрытия, порошкообразования, эмульгирования, инкапсулирования, упаковки и лиофилизации.

[0072]

Фармацевтическая композиция, используемая в настоящем изобретении, может быть приготовлена с помощью известного способа с использованием одного или более фармацевтически приемлемых носителей, включая эксципиент и вспомогательное вещество, которые облегчают приготовление фармацевтически приемлемого состава, содержащего кристаллическое вещество настоящего изобретения. Подходящий состав зависит от выбранного пути введения. Вышеуказанный состав может содержать соответствующие вспомогательные вещества: например, эксципиенты, вспомогательные средства, стабилизаторы, подсластители, эмульгаторы, другие вспомогательные вещества в зависимости от лекарственной формы. Необходимо, чтобы данные вспомогательные вещества были доступны фармацевтически и фармакологически и они не влияли на производные цефалоспорины. Например, составы для перорального введения включают лактозу, стеариновую кислоту, стеарат магния, сульфат кальция, сахарозу, кукурузный крахмал, тальк, желатин, агар, пектин, арахисовое масло, оливковое масло, масло какао, этиленгликоль, винную кислоту, лимонную кислоту, фумаровую кислоту или подобные. Составы для парентерального введения могут включать растворитель (спирт, буфер, метилолеат, воду и т. д.), буферные агенты, диспергирующие агенты, солюбилизующие агенты, стабилизирующие агенты (метил-п-гидроксibenзоат или этил-п-гидроксibenзоат, сорбиновую кислоту и т. д.), усилители абсорбции (моно- или диоктаноатэфиры и т. д.),

антиоксиданты, ароматизаторы, анальгетики, суспендирующие агенты, ингибиторы побочных эффектов, усиливающие действие вещества (модификаторы экскреции абсорбции, антиферментативные расщепляющие средства, ингибиторы  $\beta$ -лактамазы, другие типы противомикробных средств и т. д.).

[0073]

Кроме вышеуказанных вспомогательных веществ антиоксидант, буферы, успокаивающие средства и консерванты могут быть добавлены к соли настоящего изобретения, или ее сольвату, или ее кристаллическому твердому веществу, которые могут стабилизировать их, и использоваться для инъекции, и описаны в Японской фармакопее, Японском фармацевтическом кодексе, стандартах фармацевтических вспомогательных веществ и фармакопейных пищевых добавках. В частности, в качестве антиоксиданта включены бисульфит натрия, пиросульфит натрия, аскорбиновая кислота и подобные. В качестве буферов включены цитрат, ацетат, фосфат и подобные. В качестве успокаивающего средства включены гидрохлорид прокаина, гидрохлорид лидокаина, хлорбутанол, бензиловый спирт и подобные. В качестве консерванта включены метилпарагидроксибензоат, пропилпарагидроксибензоат, фенол, крезол, бензиловый спирт, хлорбутанол, хлоркрезол и подобные.

[0074]

При введении путем инъекции соль настоящего изобретения, или ее сольват, или ее кристаллическое твердое вещество можно вводить после его растворения в водном растворе, предпочтительно в растворе Рингера или буферном растворе, таком как физиологический раствор, которые являются физиологически приемлемыми. Кроме того, можно использовать основания для регулирования pH (например, гидроксид натрия и т. д.) и подобные. В случае трансмукозального введения его можно достичь, используя проникающий агент, подходящий для целевого барьера. Можно использовать проникающий агент, обычно используемый в данной области техники. В качестве носителя в случае использования в виде капсул, гранул, таблеток включены

общеизвестные эксципиенты (например, крахмал, лактоза, сахароза, карбонат кальция, фосфат кальция и т. д.), связующие вещества (например, крахмал, аравийская камедь, карбоксиметилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, кристаллическая целлюлоза и т. д.), скользящие вещества (например, стеарат магния, тальк и т. д.) и подобные.

[0075]

Фармацевтическая композиция, содержащая соль настоящего изобретения, или ее сольват, или ее кристаллическое твердое вещество, также может включать соответствующие твердые вещества, или носители гелевой фазы, или эксципиенты. В качестве данных носителей или эксципиентов представлена, например, неорганическая соль (например, хлорид натрия, хлорид магния, карбонат кальция, фосфат кальция и т. д.), органические соли (например, п-толуолсульфонат натрия, глюконат натрия, цитрат натрия и т. д.) сахар или сахарные спирты (например, глюкоза, фруктоза, сахароза, трегалоза, маннит и т. д.), кислота (например, глюконовая кислота, лимонная кислота и т. д.), полимеры (например, крахмал, производные целлюлозы, желатин, полиэтиленгликоль и т.д.) и подобные. Одна или более соль(ей), выбранных из неорганических солей, и органических солей, и сахара или сахарных спиртов, являются предпочтительными.

[0076]

Хотя фармацевтическую композицию, содержащую соль настоящего изобретения, или ее сольват, или ее кристаллическое твердое вещество, получают с помощью сушки после растворения или суспендирования соли настоящего изобретения, или ее сольвата, или ее кристаллического твердого вещества и вспомогательных веществ в воде, способы сушки должны представлять собой способ сушки, при котором соль настоящего изобретения, или ее сольват, или ее кристаллическое твердое вещество является стабильным. В частности, хотя представлен в качестве примера способ сушки отсасыванием с использованием испарителя, способ сушки распылением, способ лиофилизации и подобные, предпочтительным является способ лиофилизации. Желательной фармацевтической композицией настоящего изобретения является лиофилизированный

продукт.

[0077]

В качестве определенного способа получения фармацевтической композиции, содержащей соль настоящего изобретения, или ее сольват, или ее кристаллическое твердое вещество,

1) соль настоящего изобретения, или ее сольват, или ее кристаллическое твердое вещество помещают в воду для инъекции с получением кислой суспензионной жидкости,

2) в суспензионную жидкость 1) добавляют водный раствор гидроксида натрия для доведения рН от 5,5 до 6 и затем добавляют вспомогательные вещества,

3) воду для инъекции добавляют к ним для доведения их концентрации до 5 масс./масс.%, раствор состава готовят с помощью стерильного фильтрования полученного раствора,

4) количество приготовленного раствора 3) распределяют во флаконы, или ампулы, или подобные и лиофилизируют их для получения желаемой фармацевтической композиции.

Ллиофильную сушилку могут использовать в качестве лиофилизатора.

[0078]

Хотя желательно установить дозу соли настоящего изобретения, или ее сольвата, или ее кристаллического твердого вещества с учетом возраста пациента, массы тела, типа и степени заболевания или пути введения и подобного, доза в случае перорального введения обычно составляет от 1 мкг до 1 г/день, предпочтительно составляет от 0,01 до 200 мг/день, доза в случае парентерального введения обычно составляет от 1 мкг до 10 г/день, предпочтительно от 0,1 мг до 10 мг/день. Ее можно вводить от одного до нескольких раз в день.

Примеры

[0079]

Настоящее изобретение объясняется более подробно примерами ниже, но данные примеры не ограничивают настоящее изобретение. Несмотря на попытки гарантировать точность в отношении числовых значений (например, количество, температура и т. д.), следует принимать во внимание некоторые ошибки и отклонения. Если не

показано в частности, % представляет собой масс.% компонента, и масс.% представляет собой масс.% полной массы композиции, и эквивалент представляет собой молярный эквивалент компонента. Давление представляет собой атмосферное давление или давление вблизи него. Определение сокращений, используемых в настоящем описании, выглядит следующим образом: г представляет собой грамм, л представляет собой литр, мг представляет собой миллиграмм, мл представляет собой миллилитр, и EDC представляет собой 1-этил-3-(3-диметиламинопропил) карбодиимид.

[0080]

(Измерение порошковой рентгеновской дифрактограммы)

Измерение порошковой рентгеновской дифракции кристаллического твердого вещества, полученного в каждом примере, проводили при любом одном из следующих условий измерения 1-3 в соответствии с методом порошковой рентгеновской дифракции, описанным в Общих процедурах испытаний Японской фармакопеи. Следует отметить, что алюминиевая пластина используется в качестве держателя для образцов. Пик, величина 2-тета ( $2\theta$ ) которого составляет приблизительно  $38^\circ$ , является пиком алюминия.

[0081]

Условие измерения 1:

(Устройство)

D-8 Discover (Bruker)

(Метод работы)

Метод измерения: метод отражения

Вид источника света: Cu лампа

Рабочая длина волны: CuK  $\alpha$ -излучение

Ток трубки: 40 мА

Напряжение в трубке: 40 кВ

Пластина образца: Al

Диапазон измерений:  $3^\circ$ - $40^\circ$

Длительность воздействия: 120 с

[0082]

Условие измерения 2:

(Устройство)

TINT TTR III (Rigaku)

(Метод работы)

В отношении каждого образца было принято следующее условие измерения.

Метод измерения: метод отражения, параллельный метод

Вид источника света: Cu лампа

Рабочая длина волны: CuK  $\alpha$ -излучение

Ток трубки: 300 мА

Напряжение в трубке: 50 кВ

Угол падения рентгеновского излучения ( $2\theta$ ): от  $4^\circ$  до  $40^\circ$

Интервал выборки:  $0,02^\circ$

Скорость сканирования:  $5^\circ/\text{мин}$ .

[0083]

Условие измерения 3:

(Устройство)

RINT2100 Ultima+ (Rigaku Corp.)

(Метод работы)

Метод измерения: метод отражения

Вид источника света: Cu лампа

Рабочая длина волны: CuK  $\alpha$ -излучение

Ток трубки: 40 мА

Напряжение в трубке: 40 кВ

Пластина образца: Al

Диапазон измерений: от  $5^\circ$  до  $35^\circ$

Интервал выборки:  $0,020^\circ$

Скорость сканирования:  $30^\circ/\text{мин}$

[0084]

(Измерение данных ТГ/ДТА)

Было измерено приблизительно 5 мг каждого кристаллического твердого вещества, полученного в каждом примере, и алюминиевую подставку наполняли им, и измеряли в открытой системе.

(Условия измерения)

Устройство: ТГ/ДТА 6300 от SEIKO

Диапазон измерения температуры: 25°C–300°

Скорость нагрева: 10°C/мин

[0085]

(Измерение спектра <sup>13</sup>C-ЯМР твердого тела)

<sup>13</sup>C-ЯМР спектр твердого тела кристаллического твердого вещества, полученного в каждом примере, может быть измерен с помощью следующих условий с использованием системы ЯМР Varian 600 МГц.

Спектральная ширина: 43103,4 Гц

Время экспозиции: 0,04 с

Последовательность: tancsrх

Задержка при повторном использовании: 10 с

Время воздействия: 3 мс

Внешний стандарт: адамантан (38,52 м.д.) или глицин (43,67 м.д.)

Температура измерения: 10°C

Скорость вращения: 20000 об/с

Детектор: 3,2 мм T3 HX Probe

[0086]

(Измерение динамической сорбции паров)

Было проведено исследование динамической сорбции паров кристаллического твердого вещества, полученного в каждом примере. Образец приблизительно 18,0 мг измеряли и переносили на подставку для образца, и измеряли. Условие измерения показано ниже.

Устройство: DVS Advantage, изготовленное Surface Measurement Systems LTD.

Точка измерения: каждые 5% от ОВ 95% до ОВ 0%.

Температура: 25°C

[0087]

(Метод измерения методом Карла Фишера)

Влажность измеряли с помощью общего исследования влажности по Японской фармакопее (кулонометрическое титрование). Однако, анолит использовали Aquamicron (зарегистрированный товарный знак) АХ производства Mitsubishi Chemical Corporation, и католит

использовали Aquamiscron (зарегистрированный товарный знак) СХУ. Учитывая, что при измерении воды методом Карла Фишера могут возникать погрешности в диапазоне  $\pm 0,3\%$ , значение содержания воды следует понимать как включающее значения в диапазоне приблизительно  $\pm 0,3\%$ .

[0088]

(Метод измерения методом капиллярного электрофореза, метод КЭ)

Представляет собой метод с использованием методики капиллярного зонного электрофореза и метода разделения с использованием свободного электрофореза каждого компонента образца в буфере, включающем электролит.

После введения раствора соединения в капилляр из плавленого кварца, заполненный буфером, доведенным до рН 2,5 до 11,5, высокое напряжение (входная сторона +, выходная сторона -) находится на капилляре, и затем соединение движется со скоростью, отражающей ионизированное состояние при рН буфера (соединение, имеющее заряд (+), перемещается быстро, и соединение, имеющее заряд (-), перемещается медленно).  $r_{Kas}$  рассчитывали с помощью нанесения на график разницы между временем миграции соединения и нейтральной молекулы (ДМСО) в отношении рН и аппроксимации. Условие измерения показано ниже.

Устройство: система Beckman P/ACE MDQ PDA

Ходовой раствор: от рН 2,5 до 11,5 Буфер (10 об.%, включая MeOH)

Раствор образца: Смесь 10 мкл чистого ДМСО и 90 мкл воды

10 мМ образца в 4 мкл ДМСО исходного раствора, 6 мкл ДМСО и 90 мкл воды

(Метод)

Капилляр: Капилляр из плавленого кварца (BECKMAN COULTER, внутренний диаметр 50 мкм, общая длина 30,2 см, эффективная длина 20,0 см)

Применяемое напряжение: 10 кВ (331 В/см)

Применяемое давление воздуха: 0,7 фунт/кв. дюйм

Температура капилляра: 25°C

Маркер электроосмотического потока: ДМСО

Детектирование: обнаружение многоволнового ультрафиолетового поглощения (длина волны измерения 215 нм, 238 нм)

Введение образца: метод давления (0,5 фунт/кв. дюйм, 5 сек)

Используемая в настоящем описании рКа представляет собой рКа при 25°C, рКа означает рКа наименьшего значения в случае кислоты, имеющей множество значений рКа.

Пример синтеза 1

[0089]

Синтез соединения (IA)

Соединение (IA) получали в соответствии со способом, описанным в WO 2010/050468. В результате измерения значений рКа соединения (IA) рКа1 представляла собой 4,2 и рКа2 представляла собой 7,2.

[Пример 1]

[0090]

Приготовление затравочного кристалла А 2 молярных эквивалентов соли п-толуолсульфоновой кислоты соединения (IA)

Соединение (IA) (100 мг) растворяли в 1,0 моль/л раствора п-толуолсульфоновой кислоты (2 мл) при комнатной температуре с использованием ультразвука и полученный раствор оставляли при 4°C в течение 4 дней. Осадок отфильтровывали с получением затравочного кристалла А (73 мг). Было подтверждено с помощью микроскопа, что он является игольчатым кристаллом.

[Пример 2]

[0091]

Получение кристаллического твердого вещества 4-гидратов 2 молярных эквивалентов соли п-толуолсульфоновой кислоты соединения (IA)

Соединение (IA) (2,00 г) растворяли в моногидрате п-толуолсульфоновой кислоты (7,58 г), ацетонитриле (5 мл) и воде (5 мл). К раствору дополнительно добавляли воду (30 мл). К раствору добавляли часть затравочного кристалла А и полученный раствор оставляли при комнатной температуре в течение трех часов

и при 5°C в течение 16 часов. Осадок отфильтровывали, и промывали холодной водой, и затем высушивали в течение 45 мин при продувке осушенным азотом с получением кристаллического твердого вещества (2,00 г).

Элементный анализ: (вычислено для  $C_{30}H_{34}ClN_7O_{10}S_2 \cdot 2,0C_7H_8O_3S \cdot 4,0H_2O$ )

Вычислено: С 45,22(%), Н 5,00(%), N 8,39(%), Cl 3,03(%), S 10,97(%), H<sub>2</sub>O 6,17(%)

Найдено: С 45,22(%), Н 4,91(%), N 8,25(%), Cl 2,86(%), S 11,23(%), H<sub>2</sub>O (метод КФ) 6,21(%)

В спектре порошковой рентгеновской дифракции, измеренном с помощью условия измерения 1, наблюдали пики при угле дифракции (2θ): 5,1±0,2°, 8,2±0,2°, 12,1±0,2° и 13,9±0,2°.

[Пример 3]

[0092]

Получение кристаллического твердого вещества 8,5-гидратов 2 молярных эквивалентов соли п-толуолсульфоновой кислоты соединения (IA)

Соединение (IA) (2,00 г) растворяли в моногидрате п-толуолсульфоновой кислоты (7,58 г), ацетоне (5 мл) и воде (5 мл). К раствору дополнительно добавляли воду (30 мл). К раствору добавляли часть затравочного кристалла А и полученный раствор оставляли при комнатной температуре в течение 3 часов и при 5°C в течение 16 часов. Осадок отфильтровывали, и промывали холодной водой, и затем высушивали в течение 45 мин при продувке осушенным азотом с получением кристаллического твердого вещества (2,30 г).

Элементный анализ: (вычислено для  $C_{30}H_{34}ClN_7O_{10}S_2 \cdot 2,0C_7H_8O_3S \cdot 8,5H_2O$ )

Вычислено: С 42,28(%), Н 5,40(%), N 7,84(%), Cl 2,84(%), S 10,26(%), H<sub>2</sub>O 12,25(%)

Найдено: С 42,37(%), Н 5,26(%), N 7,79(%), Cl 2,70(%), S 10,69(%), H<sub>2</sub>O (метод КФ) 12,11(%)

Результат порошковой рентгеновской дифракции, измеренный с помощью условия измерения 1, показан на Фигуре 1 и в Таблице 1.

[Таблица 1]

Угол дифракции
$2\theta$ (°)
5,3
8,1
8,9
10,4
10,9
13,3
17,4
19,1
20,0
21,3
24,4
25,1
26,2
27,7
29,0

[Пример 4]

[0093]

Получение кристаллического твердого вещества смешанной кислотной соли соединения (IA), в котором смешанную соль получают из 1 молярного эквивалента п-толуолсульфоновой кислоты и 1 молярного эквивалента хлористоводородной кислоты

Затравочный кристалл А (50 мг) растворяли в 6 моль/л HCl (0,5 мл) на ультразвуковой водяной бане при комнатной температуре. После добавления к раствору 1 моль/л HCl (2 мл) раствор оставляли при 4°C в течение 2 дней. Осажденное твердое вещество отфильтровывали и промывали охлажденной льдом водой с получением кристаллического твердого вещества (23 мг). Было подтверждено с помощью микроскопа, что оно представляет собой кристаллическое твердое вещество.

Результат порошковой рентгеновской дифракции, измеренный с помощью условия измерения 1, показан на Фигуре 2 и в Таблице 2.

[Таблица 2]

Угол дифракции
$2\theta$ (°)
8,5
10,2
11,6
13,1
16,5
19,2
20,3
24,6
26,2
27,8
33,0

[Пример 5]

[0094]

Получение кристаллического твердого вещества смешанной кислотной соли соединения (IA), в котором смешанная кислотная соль была образована из 1 молярного эквивалента п-толуолсульфоновой кислоты и 1 молярного эквивалента бромистоводородной кислоты

Затравочный кристалл А (50 мг) растворяли в 6 моль/л водного раствора HBr (0,25 мл) на ультразвуковой водяной бане при комнатной температуре. После добавления 1 моль/л водного раствора HBr (2 мл) раствор оставляли при 4°C в течение 2 дней. Осажденное твердое вещество отфильтровывали и промывали охлажденной льдом водой с получением кристаллического твердого вещества (11 мг). Было подтверждено с помощью микроскопа, что оно представляет собой кристаллическое твердое вещество.

Результат порошковой рентгеновской дифракции, измеренный с помощью условия измерения 1, показан на Фигуре 3 и в Таблице 3.

[Таблица 3]

Угол дифракции
$2\theta$ (°)
8,5

10,3
13,2
16,6
19,3
20,3
22,0
24,7
26,3
27,8
29,6
33,0

[Пример 6]

[0095]

Получение кристаллического вещества типа I: кристаллического твердого вещества гидрата смешанной кислотной соли соединения (IA), в котором смешанная кислотная соль была образована из 1,3 молярных эквивалентов п-толуолсульфоновой кислоты и 0,35 молярных эквивалентов серной кислоты

(Пример 6-1)

Синтез кристаллического вещества D типа I

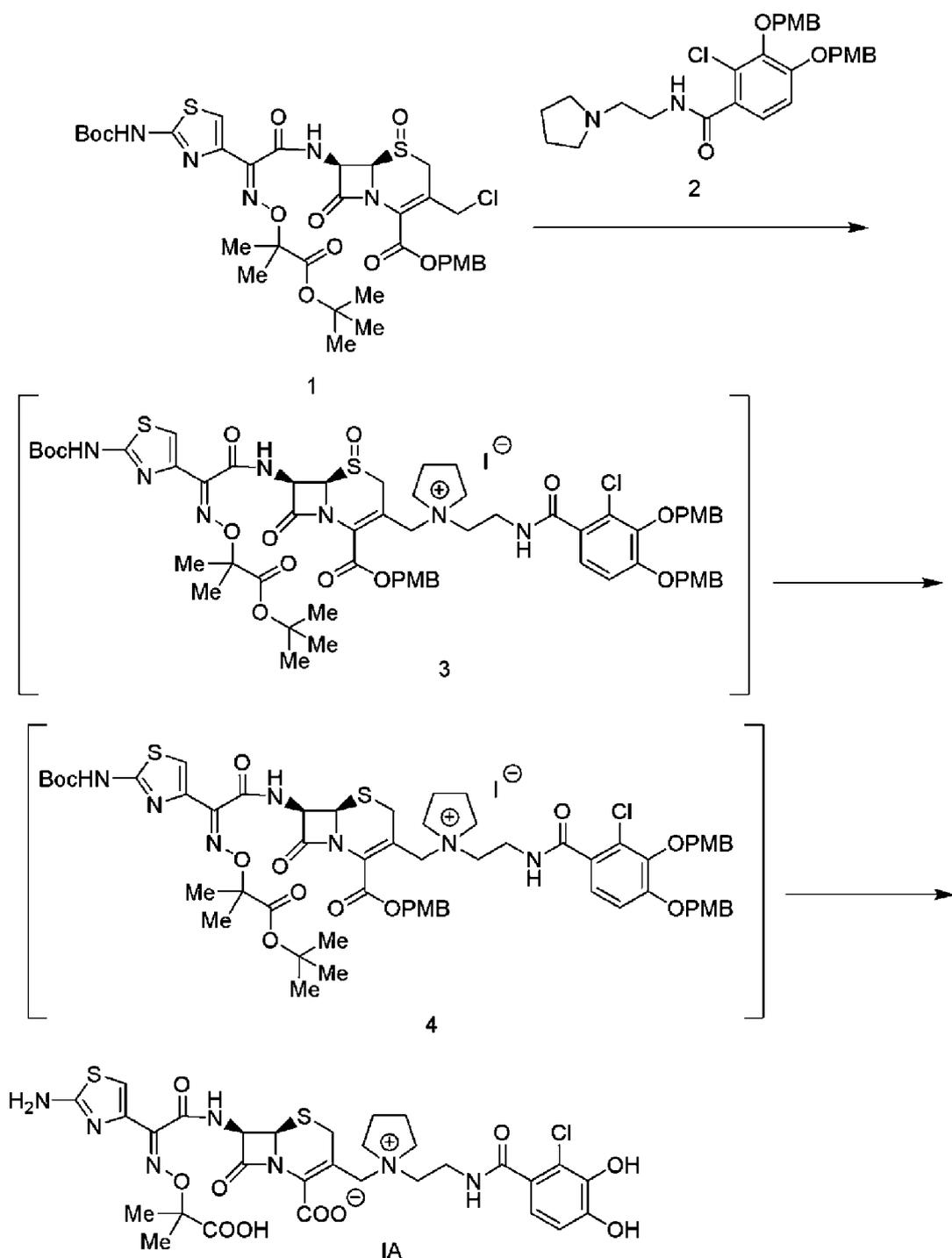
Стадия 1: Получение затравочного кристалла C

Затравочный кристалл A (50 мг) растворяли в 6 моль/л  $H_2SO_4$  (3 мл) на ультразвуковой водяной бане при комнатной температуре и раствор оставляли при 4°C в течение 2 дней. Выпавшее в осадок кристаллическое твердое вещество отфильтровывали и промывали охлажденной льдом водой с получением затравочного кристалла C (23 мг).

[0096]

Стадия 2: Синтез соединения (IA) и получение кристаллического вещества D типа I

[Химическая формула 7]



В атмосфере азота соединение 1 (18,0 кг, 22,6 моль) растворяли в N,N-диметилацетамиде (41 л) и охлаждали до 0°C. К раствору добавляли йодид натрия (6,8 кг, 45,2 моль), соединение 2 (13,1 кг, 24,9 моль) и N,N-диметилацетамид (4 л) при 0°C в течение 6 дней. Раствор нагревали до 7°C и перемешивали в течение 16 часов. Раствор охлаждали до 0°C и к раствору добавляли йодид натрия (5,1 кг, 33,9 моль) и затем по каплям добавляли ацетилхлорид (8,9 кг, 113,0 моль) более 90 мин при 0°C, раствор

перемешивали при 0°C в течение 5 часов.

К реакционному раствору добавляли анизол (36 л), данный раствор добавляли к смешанному раствору метилэтилкетона и водного раствора бисульфита натрия и экстрагировали. Органический слой дважды промывали смешанным раствором серной кислоты и солевого раствора. Добавляли анизол (90 л) и раствор охлаждали до 15°C. К раствору добавляли 75% серную кислоту (36,0 кг), перемешивали при 28°C в течение 2 часов. После добавления воды (90 л) и этилацетата (36 л) полученный раствор экстрагировали. Полученный водный слой дважды промывали этилацетатом и затем очищали с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой (водный раствор ацетонитрил-серная кислота) с использованием хроматографического разделения синтетического адсорбента с небольшим размером частиц (Diaion™ HP20SS). После добавления водного раствора 75% серной кислоты (33,4 кг) и моногидрата п-толуолсульфоновой кислоты (16,7 кг) добавляли соответствующее количество затравочного кристалла С для осаждения твердого вещества. Его охлаждали до 5°C и перемешивали при 5°C в течение 10 часов и осажденное кристаллическое твердое вещество отфильтровывали. Кристаллическое твердое вещество промывали водой, охлажденной до 5°C, и затем высушивали при пониженном давлении при приблизительно 33 гПа в течение приблизительно 3 часов с получением кристаллического вещества D типа I соединения (IA) (12,7 кг, конверсионный выход содержания: 49%).

[0097]

Содержание п-толуолсульфоновой кислоты и серной кислоты в кристаллическом веществе D типа I определяли следующим способом.

(Способ измерения содержания п-толуолсульфоновой кислоты)

Стадия 1: Приготовление раствора образца

Приблизительно 40 мг образца точно взвешивали и растворяли в растворе для разбавления образца точно до 25 мл. К 2 мл данного раствора, точно взвешенного, добавляли растворитель для разбавления образца, чтобы получить точно 20 мл раствора.

Стадия 2: Приготовление стандартного раствора

Приблизительно 25 мг стандартного препарата п-толуолсульфоната натрия при приведенной влажности при условии 25°C/60% ОВ точно взвешивали и растворяли в растворителе для разбавления образца точно до 100 мл. К 5 мл данного раствора, точно взвешенного, добавляли растворитель для разбавления образца, чтобы получить точно 50 мл раствора.

5 ммоль/л фосфатный буфер/жидкостной хроматографии смесь ацетонитрила (9:1) использовали в качестве вышеуказанного растворителя для разбавления образца. В настоящем описании в качестве фосфатного буфера использовали смесь вода:0,05 моль/л натрия дигидрофосфат исследуемый раствор:0,05 моль/л динатрия гидрофосфат смесь реагентов=18:1:1 (рН представляет собой приблизительно 7,1).

### Стадия 3: Измерение и определение

Площадь пика п-толуолсульфоновой кислоты определяли методом автоматической интеграции путем измерения вышеуказанного раствора образца и стандартного раствора при следующем условии испытания с помощью жидкостной хроматографии. Следует отметить, что безводная основа (превращение продукта дегидратации) представляет собой рассчитанные значения, исключая содержание воды из общего количества как 100%.

(Условие исследования)

Колонка: Unison UK-C18,  $\varnothing 4,6 \times 150$  мм, 3 мкм, by Imtakt

Температура колонки: постоянная температура при приблизительно 35°C

Скорость потока: 1,0 мл в минуту (время удерживания п-толуолсульфоновой кислоты: приблизительно 7 минут)

Детектор: ультрафиолетовый абсорбционный спектрофотометр (длина волны: 218 нм)

Подвижная фаза А: 0,1% раствор трифторуксусной кислоты

Подвижная фаза В: ацетонитрил для жидкостной хроматографии

Градиентная программа

Время после добавления (минуты)	Подвижная фаза А (об.%)	Подвижная фаза В (об.%)
0~7	95	5

7~7,01	95→60	5→40
7,01~15	60	40
15~15,01	60→95	40→5
15,01~25	95	5

Содержание п-толуолсульфоновой кислоты в образце определяли с использованием следующей формулы.

Количество п-толуолсульфоновой кислоты (%)

$$= \frac{M_S}{M_T} \times \frac{P}{100} \times \frac{100}{100-W_T} \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{172,20}{194,18} \times \frac{1}{4} \times 100$$

$M_S$ : навеска стандартного препарата п-толуолсульфоната натрия (мг)

$M_T$ : навеска образца (мг)

$P$ : чистота стандартного препарата п-толуолсульфоната натрия (%)

$W_T$ : вода образца (%)

$A_T$ : площадь пика п-толуолсульфоновой кислоты, полученной из раствора образца

$A_S$ : площадь пика п-толуолсульфоновой кислоты, полученной из стандартного раствора

172,20: молекулярная масса п-толуолсульфоновой кислоты

194,18: молекулярная масса п-толуолсульфоната натрия

$\frac{1}{4}$ : степень разбавления

[0098]

(Метод измерения содержания серной кислоты)

Стадия 1. Приготовление стандартного раствора

Приблизительно 50 мг безводного сульфата натрия точно взвешивали и растворяли в подвижной фазе точно до 25 мл. К 2 мл данной жидкости, точно взвешенной, добавляли подвижную фазу точно до 50 мл. Кроме того, к 2 мл данной жидкости, точно взвешенной, добавляли подвижную фазу точно до 20 мл.

Стадия 2: Получение раствора образца

Приблизительно 30 мг образца точно взвешивали и растворяли в подвижной фазе точно до 25 мл. К 2 мл данной жидкости, точно взвешенной, добавляли подвижную фазу точно до 20 мл.

Стадия 3: Измерение и определение

Площадь пика сульфат-иона определяли методом автоматической интеграции путем измерения вышеуказанного раствора образца и стандартного раствора при следующем условии испытания с помощью жидкостной хроматографии.

(Условие исследования)

Колонка: Shim-pack IC-A3,  $\phi 4,6 \times 150$  мм, 5 мкм, Shimadzu Corporation

Температура колонки: постоянная температура при приблизительно  $40^{\circ}\text{C}$

Скорость потока: 1,2 мл в минуту (время удерживания сульфат-иона: приблизительно 15 минут)

Детектор: детектор электропроводности (без подавителя)

Подвижная фаза: раствор, полученный следующим образом: приблизительно 0,67 г Бис-Триса, приблизительно 3,09 г борной кислоты и приблизительно 1,11 г измельченной п-гидроксibenзойной кислоты, точно взвешенной, растворяли в воде точно до 1000 мл.

Содержание серной кислоты в образце определяли с использованием следующей формулы.

Количество серной кислоты (%) =  $M_S/M_T \times 100 / (100 - W_T) \times A_T/A_S \times 98,08/142,04 \times 1/25 \times 100$

$M_S$ : навеска безводного сульфата натрия (мг)

$M_T$ : навеска образца (мг)

$W_T$ : вода образца (%)

$A_S$ : площадь пика сульфат-иона, полученного из стандартного раствора

$A_T$ : площадь пика сульфат-иона, полученного из раствора образца

98,08: молекулярная масса серной кислоты

142,04: молекулярная масса безводного сульфата натрия

1/25: степень разбавления

(Результат)

п-Толуолсульфоновая кислота:  $22,2 \pm 0,2\%$  (на безводной основе)

Серная кислота:  $4,3 \pm 0,1\%$  (на безводной основе)

[0099]

Элементный анализ: (вычислено для  $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{N}_7\text{ClO}_{10}\text{S}_2$  1,32  $\text{C}_7\text{H}_8\text{O}_3\text{S}$ )

0,45H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 9,0H<sub>2</sub>O)

Вычислено: С 39,75(%), Н 5,39(%), N 8,27(%), Cl 2,99(%), S 10,19(%), H<sub>2</sub>O 13,67(%)

Найдено: С 39,73(%), Н 5,33(%), N 8,53(%), Cl 3,08(%), S 10,11(%), H<sub>2</sub>O (метод КФ) 13,69(%)

Результат порошковой рентгеновской дифракции, измеренный с помощью условия измерения 2, показан на Фигуре 4 и в Таблице 4. Следует отметить, что алюминиевая пластина используется в качестве держателя для образцов. Пик, величина 2-тета (2θ) которого составляет приблизительно 38°, является пиком алюминия.

[Таблица 4]

Угол дифракции
2θ (°)
8,3
9,0
10,1
11,5
13,0
16,3
17,3
18,1
19,1
19,9
20,3
20,8
21,6
26,2

[0100]

Углы дифракции (2θ), показывающие характерные дифракционные пики, представляют собой 8,3±0,2°, 9,0±0,2°, 10,1±0,2°, 13,0±0,2°, 16,3±0,2°, 17,3±0,2°, 18,1±0,2°, 19,1±0,2°, 20,3±0,2° и 26,2±0,2°. Предпочтительными являются 8,3±0,2°, 10,1±0,2°, 13,0±0,2°, 16,3±0,2° и 20,3±0,2°. Более предпочтительными являются 8,3±0,2°, 10,1±0,2°, 13,0±0,2° и 20,3±0,2°.

[0101]

(Пример 6-2) Синтез кристаллического вещества Е типа I

Кристаллическое вещество D типа I (25,0 г), полученное с помощью способа, описанного в Примере 6-1, суспендировали в воде, охлажденной до 5°C (125 мл), и перемешивали в течение 26 часов при 5°C, и осажденное кристаллическое твердое вещество отфильтровывали. Кристаллическое твердое вещество промывали водой, охлажденной до 5°C (75 мл) с получением кристаллического вещества Е типа I соединения (IA) (22,92 г).

[0102]

Содержание п-толуолсульфоновой кислоты и серной кислоты в кристаллическом веществе Е типа I определяли с помощью способа, описанного выше в Примере 6-1.

(Результат)

п-Толуолсульфоновая кислота: 21,9±0,2% (на безводной основе)

Серная кислота: 3,9±0,1% (на безводной основе)

[0103]

Элементный анализ: (вычислено для  $C_{30}H_{34}N_7ClO_{10}S_2$  1,30 $C_7H_8O_3S$  0,35 $H_2SO_4$  9,0 $H_2O$ )

Вычислено: С 40,05(%), Н 5,42(%), N 8,36(%), Cl 3,02(%), S 9,98(%), H<sub>2</sub>O 13,82(%)

Найдено: С 39,96(%), Н 5,32(%), N 8,59(%), Cl 2,99(%), S 10,11(%), H<sub>2</sub>O (метод КФ) 13,78(%)

Результат порошковой рентгеновской дифракции, измеренный с помощью условия измерения 2, показан на Фигуре 5 и в Таблице 5. Следует отметить, что алюминиевая пластина используется в качестве держателя для образцов. Пик, величина 2-тета (2θ) которого составляет приблизительно 38°, является пиком алюминия.

[Таблица 5]

Угол дифракции
2θ (°)
8,3
9,0
10,1

11,5
13,0
16,3
17,3
18,1
19,1
19,9
20,3
20,8
21,6
26,2

[0104]

Углы дифракции ( $2\theta$ ), показывающие характерные дифракционные пики, представляют собой  $8,3\pm 0,2^\circ$ ,  $9,0\pm 0,2^\circ$ ,  $10,1\pm 0,2^\circ$ ,  $13,0\pm 0,2^\circ$ ,  $16,3\pm 0,2^\circ$ ,  $17,3\pm 0,2^\circ$ ,  $18,1\pm 0,2^\circ$ ,  $19,1\pm 0,2^\circ$ ,  $20,3\pm 0,2^\circ$  и  $26,2\pm 0,2^\circ$ . Предпочтительными являются  $8,3\pm 0,2^\circ$ ,  $10,1\pm 0,2^\circ$ ,  $13,0\pm 0,2^\circ$ ,  $16,3\pm 0,2^\circ$  и  $20,3\pm 0,2^\circ$ . Более предпочтительными являются  $8,3\pm 0,2^\circ$ ,  $10,1\pm 0,2^\circ$ ,  $13,0\pm 0,2^\circ$  и  $20,3\pm 0,2^\circ$ .

[0105]

Как описано выше, хотя существует разница в содержании п-толуолсульфоновой кислоты и серной кислоты между кристаллическим веществом D типа I и кристаллическим веществом E типа I, они имеют одинаковую кристаллическую форму, поскольку они имеют одинаковую порошковую рентгеновскую дифрактограмму. То есть кристаллическое вещество D типа I представляет собой кристаллическое твердое вещество, остаточные приблизительно 0,02 молярных эквивалентов п-толуолсульфоновой кислоты и приблизительно 0,1 молярных эквивалентов серной кислоты с кристаллическим веществом E типа I.

Кристаллическое вещество типа I может содержать остаточные от приблизительно 0,01 до 0,1 молярных эквивалентов п-толуолсульфоновой кислоты и/или от приблизительно 0,01 до 0,1 молярных эквивалентов серной кислоты. Остаточная кислота может быть в форме, присоединенной к кристаллическому веществу, или

форме, включенной в кристаллическое вещество.

Предпочтительное содержание п-толуолсульфоновой кислоты кристаллического вещества типа I составляет от приблизительно  $20,2 \pm 0,2$  до  $23,2 \pm 0,2\%$  (на безводной основе), предпочтительное содержание серной кислоты составляет от приблизительно  $3,5 \pm 0,1$  до  $5,0 \pm 0,1\%$  (на безводной основе). Более предпочтительное содержание п-толуолсульфоновой кислоты составляет от приблизительно  $21,5 \pm 0,2$  до  $22,3 \pm 0,2\%$  (на безводной основе), более предпочтительное содержание серной кислоты составляет от приблизительно  $4,2 \pm 0,1$  до  $4,9 \pm 0,1\%$  (на безводной основе). Дополнительное предпочтительное содержание п-толуолсульфоновой кислоты кристаллического вещества типа I составляет от приблизительно 21,5 до 22,3% (на безводной основе), дополнительное предпочтительное содержание серной кислоты составляет от приблизительно 4,2 до 4,9% (на безводной основе).

[Пример 7]

[0106]

Получение кристаллического твердого вещества 2 молярных эквивалентов соли бензолсульфоновой кислоты соединения (IA)

Бетаин соединения (IA) (100 мг) растворяли в 1,0 моль/л водном растворе бензолсульфоната (5,5 мл) при комнатной температуре с использованием ультразвука. К раствору добавляли часть затравочного кристалла A, раствор оставляли при 5°C в течение 4 дней. Осадок отфильтровывали с получением затравочного кристалла B (27 мг).

Бетаин соединения (IA) (300 мг) растворяли в ацетонитриле (0,30 мл) и воде (0,75 мл) и к раствору добавляли бензолсульфоновую кислоту (949 мг). После дополнительного добавления к раствору воды (3,0 мл) к раствору добавляли часть затравочного кристалла B и раствор оставляли при 5°C в течение 5 дней. Осадок отфильтровывали с получением кристаллического твердого вещества (79,8 мг).

Результаты порошковой рентгеновской дифракции, измеренные с помощью условия измерения 1, были показаны на Фигуре 6 и в

Таблице 6.

[Таблица 6]

Угол дифракции
$2\theta$ (°)
8,4
9,2
10,3
11,6
13,3
16,5
19,2
19,6
20,3
20,8
22,1
23,6
24,5
25,2
26,3
31,2
32,4
33,1
34,3

[Пример 8]

[0107]

Измерение динамической сорбции паров кристаллического вещества D типа I и порошковой рентгеновской дифракции при каждой влажности

Результаты измерения динамической сорбции паров кристаллического вещества D типа I, полученного в Примере 6-1, были показаны на Фигуре 7 и в Таблице 7. Измерение динамической сорбции паров может происходить с погрешностью в пределах диапазона  $\pm 0,5\%$ . Увеличенное количество воды (%) представляет собой увеличенное количество кристаллического вещества типа I при 0% ОВ.

[Таблица 7]

Относительная влажность (%) ОВ)	Увеличенное количество воды %
0	0,00
5	3,33
10	5,26
15	7,70
20	10,53
25	11,67
30	12,28
35	12,75
40	13,16
45	13,54
50	13,91
55	14,25
60	14,55
65	14,93
70	15,26
75	15,55
80	15,82
85	16,08
90	16,34
95	16,60

[0108]

Результаты порошковой рентгеновской дифракции, измеренные с помощью условия измерения 3 с использованием кристаллического вещества D типа I, которое выдерживают в течение 3 часов или более при каждом условии относительной влажности, были показаны ниже.

Результат порошковой рентгеновской дифракции при условиях 30% ОВ показан на Фигуре 8 и в Таблице 8.

[Таблица 8]

Угол дифракции
$2\theta$ (°)

8,4
9,1
10,2
11,6
13,0
16,4
17,4
18,2
19,2
20,1
20,4
26,2
27,8

Углы дифракции ( $2\theta$ ), показывающие характерные дифракционные пики, представляют собой  $8,4\pm 0,2^\circ$ ,  $9,1\pm 0,2^\circ$ ,  $10,2\pm 0,2^\circ$ ,  $11,6\pm 0,2^\circ$ ,  $13,0\pm 0,2^\circ$ ,  $20,1\pm 0,2^\circ$ ,  $20,4\pm 0,2^\circ$  и  $26,2\pm 0,2^\circ$ . Предпочтительным является  $8,4\pm 0,2^\circ$ ,  $10,2\pm 0,2^\circ$ ,  $13,0\pm 0,2^\circ$  и  $20,4\pm 0,2^\circ$ .

[0109]

Результат порошковой рентгеновской дифракции при условиях 40% ОВ показан на Фигуре 9 и в Таблице 9.

[Таблица 9]

Угол дифракции
$2\theta$ ( $^\circ$ )
8,4
9,1
10,2
11,5
13,0
16,4
17,4
18,2
19,2
20,0
20,3

20,8
21,7
22,0
23,9
24,6
25,3
26,2
27,8
31,9
33,0

Углы дифракции ( $2\theta$ ), показывающие характерные дифракционные пики, представляют собой  $8,4\pm 0,2^\circ$ ,  $9,1\pm 0,2^\circ$ ,  $10,2\pm 0,2^\circ$ ,  $11,5\pm 0,2^\circ$ ,  $13,0\pm 0,2^\circ$ ,  $20,0\pm 0,2^\circ$ ,  $20,3\pm 0,2^\circ$ ,  $21,7\pm 0,2^\circ$  и  $26,2\pm 0,2^\circ$ . Предпочтительным является  $8,4\pm 0,2^\circ$ ,  $10,2\pm 0,2^\circ$ ,  $13,0\pm 0,2^\circ$  и  $20,3\pm 0,2^\circ$ .

[0110]

Результат порошковой рентгеновской дифракции при условиях 50% ОВ показан на Фигуре 10 и в Таблице 10.

[Таблица 10]

Угол дифракции
$2\theta$ ( $^\circ$ )
8,4
9,1
10,2
11,5
13,0
14,2
14,7
16,4
17,3
18,2
19,2
20,0
20,3

20,8
21,7
22,0
24,0
24,6
25,2
25,7
26,2
27,8

Углы дифракции ( $2\theta$ ), показывающие характерные дифракционные пики, представляют собой  $8,4\pm 0,2^\circ$ ,  $9,1\pm 0,2^\circ$ ,  $10,2\pm 0,2^\circ$ ,  $11,5\pm 0,2^\circ$ ,  $13,0\pm 0,2^\circ$ ,  $20,0\pm 0,2^\circ$ ,  $20,3\pm 0,2^\circ$ ,  $21,7\pm 0,2^\circ$  и  $26,2\pm 0,2^\circ$ . Предпочтительным является  $8,4\pm 0,2^\circ$ ,  $10,2\pm 0,2^\circ$ ,  $13,0\pm 0,2^\circ$  и  $20,3\pm 0,2^\circ$ .

[0111]

Результат порошковой рентгеновской дифракции при условиях 60% ОВ показан на Фигуре 11 и в Таблице 11.

[Таблица 11]

Угол дифракции
$2\theta$ ( $^\circ$ )
8,3
9,1
10,0
10,2
11,5
13,0
14,2
16,3
17,3
18,1
19,1
19,9
20,3
20,5

20,8
21,6
22,1
23,5
23,8
24,3
24,6
25,1
26,2
28,3
28,9
29,4
31,3
32,1
33,1

Углы дифракции ( $2\theta$ ), показывающие характерные дифракционные пики, представляют собой  $8,3\pm 0,2^\circ$ ,  $9,1\pm 0,2^\circ$ ,  $10,2\pm 0,2^\circ$ ,  $11,5\pm 0,2^\circ$ ,  $13,0\pm 0,2^\circ$ ,  $19,9\pm 0,2^\circ$ ,  $20,3\pm 0,2^\circ$ ,  $6\pm 0,2^\circ$  и  $26,2\pm 0,2^\circ$ . Предпочтительным является  $8,3\pm 0,2^\circ$ ,  $10,2\pm 0,2^\circ$ ,  $13,0\pm 0,2^\circ$  и  $20,3\pm 0,2^\circ$ .

[0112]

Результат порошковой рентгеновской дифракции при условиях 70% ОВ показан на Фигуре 12 и в Таблице 12.

[Таблица 12]

Угол дифракции
$2\theta$ ( $^\circ$ )
8,3
9,0
9,9
10,1
11,5
13,0
14,1
16,1

16,5
17,2
18,1
19,1
19,9
20,3
20,6
20,8
21,6
22,1
23,3
24,2
24,5
25,0
25,5
26,2
28,2
28,8
29,4
31,3
32,2
33,2

Углы дифракции ( $2\theta$ ), показывающие характерные дифракционные пики, представляют собой  $8,3\pm 0,2^\circ$ ,  $0\pm 0,2^\circ$ ,  $1\pm 0,2^\circ$ ,  $11,5\pm 0,2^\circ$ ,  $13,0\pm 0,2^\circ$ ,  $19,9\pm 0,2^\circ$ ,  $20,3\pm 0,2^\circ$ ,  $21,6\pm 0,2^\circ$  и  $26,2\pm 0,2^\circ$ . Предпочтительным является  $3\pm 0,2^\circ$ ,  $10,1\pm 0,2^\circ$ ,  $13,0\pm 0,2^\circ$  и  $20,3\pm 0,2^\circ$ .

[0113]

Результат порошковой рентгеновской дифракции при условиях 80% ОВ показан на Фигуре 13 и в Таблице 13.

[Таблица 13]

Угол дифракции
$2\theta$ ( $^\circ$ )
8,3

9,0
9,7
10,1
11,5
13,0
14,0
16,2
16,5
17,1
18,0
19,1
19,3
19,9
20,3
20,7
21,6
22,2
23,1
23,4
24,1
24,4
24,9
26,2
28,2
28,7
29,3
32,3

Углы дифракции ( $2\theta$ ), показывающие характерные дифракционные пики, представляют собой  $8,3\pm 0,2^\circ$ ,  $0\pm 0,2^\circ$ ,  $10,1\pm 0,2^\circ$ ,  $11,5\pm 0,2^\circ$ ,  $13,0\pm 0,2^\circ$ ,  $19,9\pm 0,2^\circ$ ,  $20,3\pm 0,2^\circ$ ,  $21,6\pm 0,2^\circ$  и  $26,2\pm 0,2^\circ$ . Предпочтительным является  $8,3\pm 0,2^\circ$ ,  $10,1\pm 0,2^\circ$ ,  $13,0\pm 0,2^\circ$  и  $20,3\pm 0,2^\circ$ .

[0114]

Результат порошковой рентгеновской дифракции при условиях

90% ОВ показан на Фигуре 14 и в Таблице 14.

[Таблица 14]

Угол дифракции
$2\theta$ (°)
8,3
9,0
9,6
10,1
11,5
13,1
14,0
15,6
16,1
16,5
17,1
17,9
18,7
19,0
19,4
19,9
20,3
20,8
21,6
22,3
22,9
23,2
23,7
24,3
24,8
26,2
28,1
28,8
29,2
30,3

32,4
------

Углы дифракции ( $2\theta$ ), показывающие характерные дифракционные пики, представляют собой  $8,3\pm 0,2^\circ$ ,  $9,0\pm 0,2^\circ$ ,  $10,1\pm 0,2^\circ$ ,  $11,5\pm 0,2^\circ$ ,  $13,1\pm 0,2^\circ$ ,  $19,9\pm 0,2^\circ$ ,  $20,3\pm 0,2^\circ$ ,  $21,6\pm 0,2^\circ$  и  $26,2\pm 0,2^\circ$ . Предпочтительным является  $8,3\pm 0,2^\circ$ ,  $10,1\pm 0,2^\circ$ ,  $13,1\pm 0,2^\circ$  и  $20,3\pm 0,2^\circ$ .

[0115]

Результат порошковой рентгеновской дифракции при условиях 95% ОВ показан на Фигуре 15 и в Таблице 15.

[Таблица 15]

Угол дифракции
$2\theta$ ( $^\circ$ )
8,2
9,0
9,6
10,1
11,5
13,0
14,0
15,6
16,0
16,6
17,1
17,9
18,6
19,0
19,4
19,9
20,3
20,8
21,5
22,3
22,8
23,1

24,2
24,7
26,2
28,1
28,8
29,3
32,5

Углы дифракции ( $2\theta$ ), показывающие характерные дифракционные пики, представляют собой  $8,2\pm 0,2^\circ$ ,  $9,0\pm 0,2^\circ$ ,  $10,1\pm 0,2^\circ$ ,  $11,5\pm 0,2^\circ$ ,  $13,0\pm 0,2^\circ$ ,  $19,9\pm 0,2^\circ$ ,  $20,3\pm 0,2^\circ$ ,  $5\pm 0,2^\circ$  и  $26,2\pm 0,2^\circ$ . Предпочтительным является  $8,2\pm 0,2^\circ$ ,  $10,1\pm 0,2^\circ$ ,  $13,0\pm 0,2^\circ$  и  $20,3\pm 0,2^\circ$ .

[0116]

Из вышеприведенных результатов предполагают, что кристаллическое вещество типа I может влиять на адсорбцию влаги с помощью изменения относительной влажности для получения гидратационной воды, и большая часть гидратационной воды включена в кристаллическую решетку в виде кристаллической воды. Другими словами, кристаллическое вещество типа I представляет собой кристаллическое твердое вещество, которое молекулы воды могут легко перемещать внутрь и наружу через кристаллическую решетку в виде кристаллической воды в зависимости от изменения внешней влажности. То есть, как показано на Фигуре 7-15, кристаллическое вещество типа I представляет собой кристаллическое твердое вещество, в котором количество его гидратационной воды может изменяться в степени, достаточной для выдерживания в течение нескольких часов при различных условиях влажности, и данные кристаллические вещества типа I могут быть по существу интерпретированы как такие же кристаллические твердые вещества, даже если они различаются по количеству гидратационной воды, то есть другая композиция по содержанию воды. Гидратационная вода может представлять собой кристаллическую воду, адгезионную воду или остаточный растворитель.

Предпочтительное содержание воды кристаллического вещества

типа I представляет собой от приблизительно 12 до 17%, более предпочтительно представляет собой от приблизительно 12 до 15%. Предпочтительная гидратационная вода кристаллического вещества типа I представляет собой от приблизительно 7 до 12 молей, более предпочтительно представляет собой от приблизительно 8 до 11,5 молей.

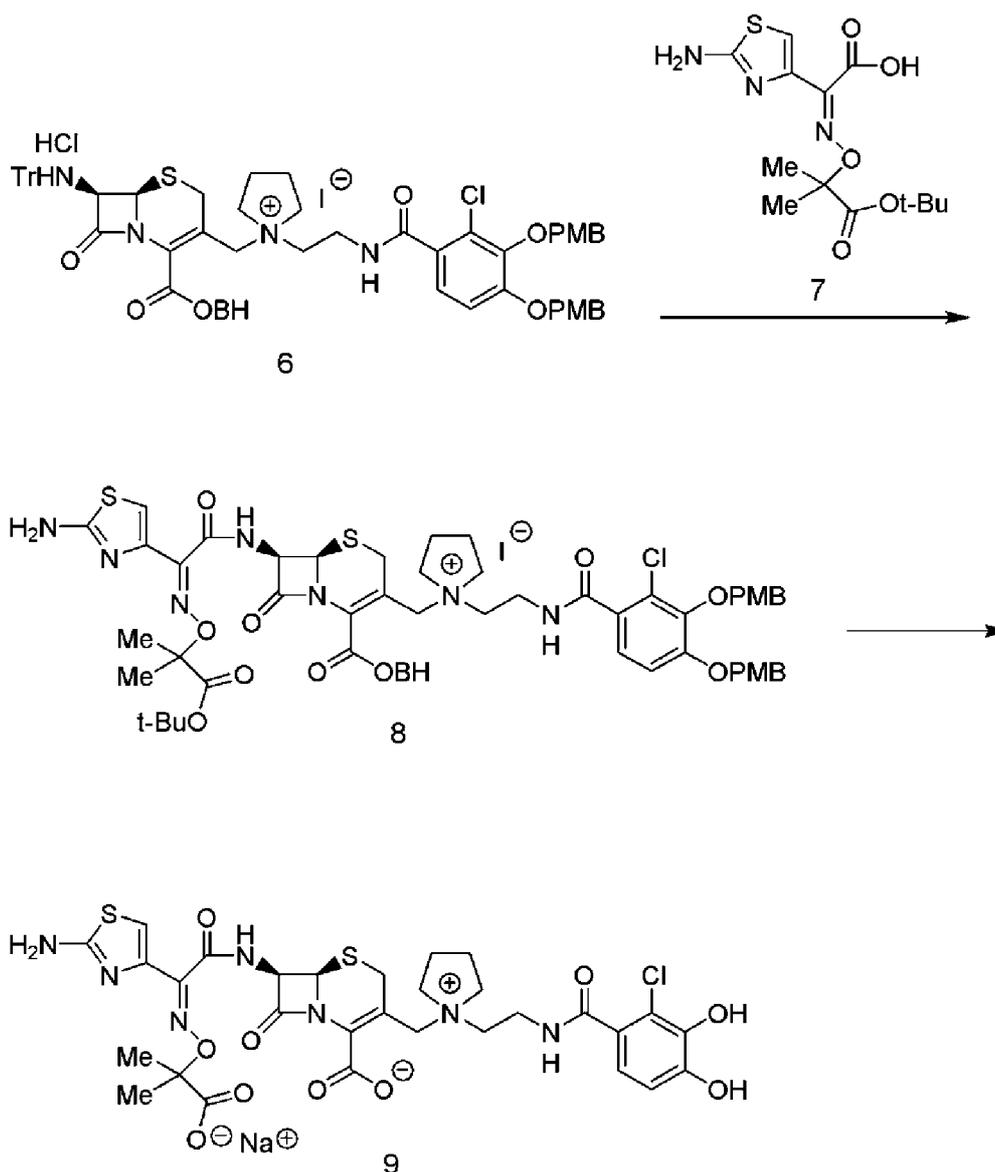
Данные кристаллические вещества типа I с различным содержанием воды имеют общие характерные дифракционные пики. Углы дифракции ( $2\theta$ ), показывающие характерные дифракционные пики, представляют собой  $8,2\pm 0,2^\circ$ ,  $8,9\pm 0,2^\circ$ ,  $10,1\pm 0,2^\circ$ ,  $11,4\pm 0,2^\circ$ ,  $13,0\pm 0,2^\circ$ ,  $19,9\pm 0,2^\circ$ ,  $20,3\pm 0,2^\circ$ ,  $21,5\pm 0,2^\circ$  и  $26,2\pm 0,2^\circ$ . Предпочтительным является  $8,2\pm 0,2^\circ$ ,  $8,9\pm 0,2^\circ$ ,  $10,1\pm 0,2^\circ$ ,  $11,4\pm 0,2^\circ$ ,  $13,0\pm 0,2^\circ$ ,  $19,9\pm 0,2^\circ$ ,  $20,3\pm 0,2^\circ$  и  $26,2\pm 0,2^\circ$ . Более предпочтительным является  $8,2\pm 0,2^\circ$ ,  $10,1\pm 0,2^\circ$ ,  $13,0\pm 0,2^\circ$  и  $20,3\pm 0,2^\circ$ .

[Пример 9]

[0117]

Получение натриевой соли соединения (IA)

[Химическая формула 8]



#### Стадия 1 Синтез соединения 8

Соединение 6 (970 г, 713 ммоль, 78 масс./масс.% чистота) растворяли в дихлорметане (7,13 л), соединение 7 добавляли при 15°C в качестве внутренней температуры к раствору. Суспензию охлаждали до -25°C, и добавляли EDC гидрохлорид (150,35 г, 784 ммоль) и пиридин (46 мл, 570 ммоль), и затем реакционный раствор перемешивали при -20°C в течение 3 часов. Реакционный раствор добавляли к смешанному раствору 2 моль/л хлористоводородной кислоты (285 мл), холодной воды (7,2 л) и этилацетата (2,4 л), дихлорметан отгоняли при пониженном давлении. К полученному раствору добавляли этилацетат (4,5 л), полученный раствор дважды промывали солевым раствором. Органический слой концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта,

содержащего соединение 8 (1250 г). Неочищенный продукт, содержащий соединение 8, использовали на следующей стадии без очистки.

[0118]

Стадия 2 Синтез соединения 8

К анизолу (1,54 л), охлажденному на бане сухой лед-этанол, добавляли хлорид алюминия (495,4 г, 3,71 моль) с последующим добавлением дихлорметана. 610 г неочищенного продукта, содержащего соединение 8, полученное на Стадии 1, растворяли в смешанном растворе дихлорметана (0,51 л) и анизол (1,03 л) и проводили 1 час, добавляя по каплям к вышеуказанному раствору хлорида алюминия, предварительно охлаждая до  $-40^{\circ}\text{C}$ . Контейнер, используемый для добавления по каплям, промывали смешанным раствором дихлорметана (0,36 л) и анизол (0,51 л) и промывочный раствор добавляли к реакционному раствору. Реакционный раствор перемешивали при  $-20^{\circ}\text{C}$  в течение 2 часов и добавляли к смешанному раствору этанола (7,1 л), 1 моль/л хлористоводородной кислоты (7,1 л), в то время как перемешивая при охлаждении на ледяной бане. Смешанный раствор перемешивали в течение 30 минут при охлаждении льдом, добавляли дихлорметан (5,14 л) и насыщенный солевой раствор (257 мл), отделенный водный слой промывали дихлорметаном (5,14 л). Органический слой экстрагировали смесью воды (2,57 л) и насыщенного солевого раствора (100 мл) и отделенный водный слой объединяли с предыдущим водным слоем. Водный слой перемешивали при охлаждении на ледяной бане, и добавляли 2 моль/л водный раствор гидроксида натрия для доведения pH до 1,5, и раствор оставляли. Водный слой концентрировали и очищали с помощью колонки HP20SS (элюент: 13% водный раствор ацетонитрила). К собранным фракциям, содержащим целевой продукт, добавляли бикарбонат натрия (8,75 г) и полученный раствор концентрировали при пониженном давлении до 500 мл. Раствор разбавляли добавлением воды (1,6 л), и фильтровали с ватным тампоном, и затем фильтрат лиофилизировали с получением соединения 9 (77,8 г).

Элементный анализ: (вычислено для  $\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{ClN}_7\text{O}_{10}\text{S}_2\text{Na} \cdot 4,5\text{H}_2\text{O}$ )

Вычислено: С 42,13, Н 4,95, N 11,46, S 7,50, Cl 4,14, Na 2,69(%) .

Найдено: С 42,22, Н 4,88, N 11,24, S 7,01, Cl 4,04, Na 2,74(%) .

Растворимость полученного соединения 9 в различных водных средах (вода для инъекций, солевой раствор, раствор декстрозы) составляла для всех 100 мг/мл или более, и они представляют собой очень высокую растворимость.

[Пример 10]

[0119]

Получение кристаллического твердого вещества смешанной кислотной соли соединения (IA), в котором смешанная кислота образована из 1 молярного эквивалента п-толуолсульфоновой кислоты и 1 молярного эквивалента азотной кислоты

[0120]

Затравочный кристалл А (20 мг), полученный таким же образом, как в Примере 1, растворяли в 2 моль/л водном растворе  $\text{HNO}_3$  (0,3 мл). Раствор оставляли при 4°C в течение 2 дней. Осажденное твердое вещество собирали с получением кристаллического твердого вещества. Было подтверждено с использованием микроскопа, что оно представляет собой кристаллическое твердое вещество.

Результат порошковой рентгеновской дифракции, измеренный с помощью условия измерения 1, показан в Таблице 1.

[Таблица 16]

Угол дифракции
2 $\theta$ (°)
8,5
9,4
10,6
20,0
20,4
24,9

[Пример 11]

[0121]

Получение кристаллического твердого вещества смешанной кислотной соли соединения (IA), в котором смешанную кислотную соль получают из 1,05 молярных эквивалентов п-толуолсульфоновой кислоты и 0,65 молярных эквивалентов серной кислоты

[0122]

Получение кристаллического твердого вещества 9 гидратов смешанной кислотной соли соединения (IA), в котором смешанную кислотную соль получают из 1,05 молярных эквивалентов п-толуолсульфоновой кислоты и 0,65 молярных эквивалентов серной кислоты

Кристаллическое вещество D типа I (2,00 г), полученное с помощью способа Примера 6-1, растворяли в 50% водном растворе ацетонитрила (10 мл), добавляли воду (40 мл) и 75% серную кислоту (4,0 г), раствор перемешивали при 15°C в течение 5 часов 20 минут. Раствор охлаждали до 0°C, перемешивали в течение 1 часа 10 минут и оставляли в течение 14 часов 10 минут в холодильнике. Осажденное кристаллическое вещество отфильтровывали, промывали холодной водой (6 мл) и высушивали на воздухе с получением кристаллического твердого вещества (1,74 г).

Полученное кристаллическое твердое вещество (1,5 г) растворяли в 50% водном растворе ацетонитрила (7,5 мл), добавляли воду (30 мл) и 75% серную кислоту (3,0 г) и раствор перемешивали при 15°C в течение 3 часов 30 минут. Раствор охлаждали до 0°C, и перемешивали в течение 3 часов, и затем оставляли в течение 14 часов 50 минут в холодильнике. Осажденное кристаллическое твердое вещество отфильтровывали, промывали холодной водой (4,5 мл) и высушивали на воздухе с получением кристаллического твердого вещества (1,17 г).

Измерение содержания воды измеряли с помощью метода Карла Фишера. Содержание п-толуолсульфоновой кислоты и серной кислоты измеряли таким же образом, как описано в Примере 6-1.

(Результат)

Содержание воды: 14,0±0,3%

п-Толуолсульфоновая кислота: 18,2±0,2% (на безводной основе)

Серная кислота: 6,4±0,1% (на безводной основе)

В соответствии с вышеприведенными результатами кристаллическое твердое вещество представляет собой  $C_{30}H_{34}N_7ClO_{10}S_2$   $1,05C_7H_8O_3S$   $0,65H_2SO_4$   $9,0H_2O$ .

Результат порошковой рентгеновской дифракции, измеренный с помощью условия измерения 1, показан на Фигуре 16 и в Таблице 17.

[Таблица 17]

Угол дифракции
$2\theta$ ( $^\circ$ )
8,4
9,1
10,2
11,6
13,1
14,2
16,3
17,3
19,2
20,1
20,4
21,7
26,3

[0123]

Углы дифракции ( $2\theta$ ), показывающие характерные дифракционные пики, представляют собой  $8,4 \pm 0,2^\circ$ ,  $9,1 \pm 0,2^\circ$ ,  $10,2 \pm 0,2^\circ$ ,  $13,1 \pm 0,2^\circ$ ,  $16,3 \pm 0,2^\circ$ ,  $17,3 \pm 0,2^\circ$ ,  $19,2 \pm 0,2^\circ$ ,  $20,4 \pm 0,2^\circ$  и  $26,3 \pm 0,2^\circ$ . Предпочтительным является  $8,4 \pm 0,2^\circ$ ,  $10,2 \pm 0,2^\circ$ ,  $13,1 \pm 0,2^\circ$ ,  $16,3 \pm 0,2^\circ$  и  $20,4 \pm 0,2^\circ$ . Более предпочтительным является  $8,4 \pm 0,2^\circ$ ,  $10,2 \pm 0,2^\circ$ ,  $13,1 \pm 0,2^\circ$  и  $20,4 \pm 0,2^\circ$ .

[Пример 12]

[0124]

Кристаллическое твердое вещество гидрата смешанной кислотной соли соединения (IA), в котором смешанную кислотную соль получают из 1,0 молярного эквивалента п-толуолсульфоновой

кислоты и 0,5 молярных эквивалентов серной кислоты

Кристаллическое вещество D типа I (50,0 г), полученное с помощью способа, описанного в Примере 6-1, растворяли в смеси этанола (300 мл) и воды (200 мл). При комнатной температуре добавляли смешанный раствор 75% серной кислоты (100 г) и воды (500 мл) и затем дополнительно добавляли воду (400 мл). Раствор охлаждали до 0°C, и перемешивали в течение 6 часов для осаждения кристаллического вещества, и осажденное кристаллическое твердое вещество отфильтровывали. Кристаллическое вещество промывали водой, охлажденной до 5°C (600 мл), с получением кристаллического твердого вещества (26,8 г).

Содержание п-толуолсульфоновой кислоты и серной кислоты полученного кристаллического твердого вещества определяли количественно с помощью способа, описанного в Примере 6-1.

(Результат)

п-Толуолсульфоновая кислота:  $18,3 \pm 0,2\%$  (на безводной основе)

Серная кислота:  $4,9 \pm 0,1\%$  (на безводной основе)

[0125]

Элементный анализ: (вычислено для  $C_{30}H_{34}N_7ClO_{10}S_2 \cdot 1,0C_7H_8O_3S \cdot 0,5H_2SO_4 \cdot 10,0H_2O$ )

Вычислено: C 38,52(%), H 5,50(%), N 8,50(%), Cl 3,07(%), S 9,73(%), H<sub>2</sub>O 15,61(%)

Найдено: C 38,69(%), H 5,31(%), N 8,67(%), Cl 3,04(%), S 9,84(%), H<sub>2</sub>O (метод КФ) 15,85(%) .

Результат порошковой рентгеновской дифракции, измеренный с помощью условия измерения 2, показан на Фигуре 17 и в Таблице 18. Следует отметить, что алюминиевая пластина используется в качестве держателя для образцов. Пик, величина 2-тета ( $2\theta$ ) которого составляет приблизительно 38°, является пиком алюминия.

[Таблица 18]

Угол дифракции
$2\theta$ (°)
8,3
9,0

10,1
11,5
13,0
16,5
17,2
18,1
19,1
20,0
20,3
20,9
21,7
26,3

[0126]

Углы дифракции ( $2\theta$ ), показывающие характерные дифракционные пики, представляют собой  $8,3\pm 0,2^\circ$ ,  $9,0\pm 0,2^\circ$ ,  $10,1\pm 0,2^\circ$ ,  $13,0\pm 0,2^\circ$ ,  $16,5\pm 0,2^\circ$ ,  $17,2\pm 0,2^\circ$ ,  $18,1\pm 0,2^\circ$ ,  $19,1\pm 0,2^\circ$ ,  $20,3\pm 0,2^\circ$  и  $26,3\pm 0,2^\circ$ . Предпочтительным является  $8,3\pm 0,2^\circ$ ,  $10,1\pm 0,2^\circ$ ,  $13,0\pm 0,2^\circ$ ,  $16,5\pm 0,2^\circ$  и  $20,3\pm 0,2^\circ$ . Более предпочтительным является  $8,3\pm 0,2^\circ$ ,  $10,1\pm 0,2^\circ$ ,  $13,0\pm 0,2^\circ$  и  $20,3\pm 0,2^\circ$ .

[Пример 13]

[0127]

Синтез кристаллического твердого вещества гидрата 2 молярных эквивалентов соли п-толуолсульфоновой кислоты соединения (IA)

Кристаллическое вещество D типа I (25,9 г), полученное с помощью способа, описанного в Примере 6-1, растворяли в смеси ацетонитрила (40 мл) и воды (40 мл). Дополнительно добавляли воду (259 мл) и добавляли моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (103,5 г). Раствор охлаждали до  $5^\circ\text{C}$  и оставляли в течение 65 часов, осажденное кристаллическое твердое вещество отфильтровывали. Кристаллическое вещество промывали водой, охлажденной до  $5^\circ\text{C}$  (80 мл), с получением кристаллического твердого вещества (15,0 г).

Содержание п-толуолсульфоновой кислоты и серной кислоты

полученного кристаллического твердого вещества определяли количественно с помощью способа, описанного в Примере 6-1 выше.

(Результат)

п-Толуолсульфоновая кислота:  $31,3 \pm 0,2\%$  (на безводной основе)

Серная кислота:  $0,0 \pm 0,1\%$  (на безводной основе)

[0128]

Элементный анализ: (вычислено для  $C_{30}H_{34}N_7ClO_{10}S_2 \cdot 2,0C_7H_8O_3S \cdot 10,5H_2O$ )

Вычислено: С 41,10(%), Н 5,57(%), N 7,63(%), Cl 2,76(%), S 9,97(%), H<sub>2</sub>O 14,71(%)

Найдено: С 40,82(%), Н 5,43(%), N 7,75(%), Cl 2,83(%), S 10,05(%), H<sub>2</sub>O (метод КФ) 14,91(%) .

Результат порошковой рентгеновской дифракции, измеренный с помощью условия измерения 2, показан на Фигуре 18 и в Таблице 19. Следует отметить, что алюминиевая пластина используется в качестве держателя для образцов. Пик, величина 2-тета ( $2\theta$ ) которого составляет приблизительно  $38^\circ$ , является пиком алюминия.

[Таблица 19]

Угол дифракции
$2\theta$ ( $^\circ$ )
8,3
9,0
10,1
11,5
13,0
16,5
17,2
18,1
19,1
20,0
20,3
20,9
21,7
26,3

[0129]

Углы дифракции ( $2\theta$ ), показывающие характерные дифракционные пики, представляют собой  $5,3\pm 0,2^\circ$ ,  $8,0\pm 0,2^\circ$ ,  $8,8\pm 0,2^\circ$ ,  $10,5\pm 0,2^\circ$ ,  $10,9\pm 0,2^\circ$ ,  $13,1\pm 0,2^\circ$ ,  $17,4\pm 0,2^\circ$ ,  $19,0\pm 0,2^\circ$ ,  $19,7\pm 0,2^\circ$ ,  $20,3\pm 0,2^\circ$ ,  $21,3\pm 0,2^\circ$ ,  $24,4\pm 0,2^\circ$  и  $26,3\pm 0,2^\circ$ . Предпочтительным является  $5,3\pm 0,2^\circ$ ,  $8,0\pm 0,2^\circ$ ,  $8,8\pm 0,2^\circ$ ,  $13,1\pm 0,2^\circ$ ,  $17,4\pm 0,2^\circ$ ,  $19,0\pm 0,2^\circ$ ,  $20,3\pm 0,2^\circ$  и  $26,3\pm 0,2^\circ$ . Более предпочтительным является  $5,3\pm 0,2^\circ$ ,  $8,0\pm 0,2^\circ$ ,  $13,0\pm 0,2^\circ$ ,  $19,0\pm 0,2^\circ$  и  $20,3\pm 0,2^\circ$ .

[0130]

Пример исследования 1

Испытание на стабильность кристаллического твердого вещества

Кристаллическое вещество D типа I приблизительно 1 г помещали в полиэтиленовый пакет и герметизировали с образованием выпуклой поверхности. Данный пакет дополнительно помещали в полиэтиленовый пакет и герметизировали с образованием выпуклой поверхности тем же способом. Вышеуказанный образец при тех же условиях хранения собирали в металлическую банку в качестве образца для оценки стабильности. Условия хранения, период хранения и исследуемые образцы являются следующими.

Не было изменений во внешнем виде кристаллического вещества D типа I при следующих условиях хранения и периоде хранения, и также не наблюдали увеличения содержания его родственных веществ, и было подтверждено, что оно является очень стабильным.

[0131]

(Условия хранения)

Температура:  $-20\pm 5^\circ\text{C}$  или  $5\pm 5^\circ\text{C}$ 

Световое экранирование

Форма упаковки: двойной полиэтиленовый пакет, выпуклый, металлическая банка

Период хранения: 0, 3, 6, 9, 12 месяцев

(Измерение)

Используя кристаллическое вещество D типа I, хранящееся при вышеуказанных условиях хранения и периоде хранения, после просмотра изменения внешнего вида, содержание соединения (IA) и

родственных веществ измеряли следующим способом.

[0132]

Стадия 1: Приготовление раствора образца

Приблизительно 40 мг образца точно взвешивали и растворяли в растворителе для разбавления образца точно до 25 мл.

5 ммоль/л фосфатный буфер/жидкостной хроматографии смесь ацетонитрила (9:1) использовали в качестве вышеуказанного растворителя для разбавления образца. В настоящем описании в качестве фосфатного буфера использовали смесь вода:0,05 моль/л натрия дигидрофосфат исследуемый раствор:0,05 моль/л динатрия гидрофосфат смесь реагентов=18:1:1 (рН представляет собой приблизительно 7,1).

[0133]

Стадия 2: измерение ВЭЖХ родственных веществ

Вышеуказанный раствор образца измеряли с помощью жидкостной хроматографии при следующих условиях испытания для измерения площадей пиков соединения (IA) и его родственных веществ методом автоматической интеграции.

(Условие ВЭЖХ)

Колонка: YMC-UltraHT Pro C18,  $\phi 2.0 \times 100$  мм, 2 мкм, YMC

Температура колонки: 35°C

Длина волны УФ-детектирования: 261 нм

Подвижная фаза: [A] 0,1% раствор трифторуксусной кислоты, [B] ацетонитрил для жидкостной хроматографии

Градиентная программа

Время после добавления (минуты)	Подвижная фаза А (об.%)	Подвижная фаза В (об.%)
0~0,6	95→90	5→10
0,6~3,3	90→88	10→12
3,3~4,5	88	12
4,5~7,0	88→87	12→13
7,0~12,4	87→65	13→35
12,4~12,5	65→95	35→5
12,5~15,0	95	5

Скорость потока: 0,5 мл в минуту (время удерживания соединения (IA) приблизительно 5 минут)

Количество родственных веществ в образце определяли с использованием следующей формулы.

$$\text{Количество каждого родственного вещества (\%)} = \frac{A_i}{A_T} \times 100$$

$$\text{Общее количество родственных веществ (\%)} = \frac{\sum A_i}{A_T} \times 100$$

$A_i$ : площадь пика каждого родственного вещества за исключением п-толуолсульфоновой кислоты

$\sum A_i$ : общая площадь пика каждого родственного вещества за исключением п-толуолсульфоновой кислоты

$A_T$ : общая площадь пика за исключением системного пика и п-толуолсульфоновой кислоты

[0134]

Стадия 3: Измерение ВЭЖХ соединения (IA)

(Приготовление стандартного раствора)

Приблизительно 40 мг стандартного препарата кристаллического вещества D типа I соединения (IA) точно взвешивали и растворяли в растворителе для разбавления образца точно до 25 мл.

(Приготовление раствора образца)

Приблизительно 40 мг образца с уравновешенной влажностью точно взвешивали и растворяли в растворителе для разбавления образца точно до 25 мл.

5 ммоль/л фосфатный буфер/жидкостной хроматографии смесь ацетонитрила (9:1) использовали в качестве вышеуказанного растворителя для разбавления образца. В настоящем описании в качестве фосфатного буфера использовали смесь вода:0,05 моль/л натрия дигидрофосфат исследуемый раствор:0,05 моль/л динатрия гидрофосфат смесь реагентов=18:1:1 (рН представляет собой приблизительно 7,1).

Вышеуказанный стандартный раствор и раствор образца измеряли с помощью жидкостной хроматографии при следующих условиях испытания для определения площади пика соединения (IA)

методом автоматической интеграции.

(Условие ВЭЖХ)

Колонка: УМС-UltraHT Pro C18,  $\phi 2.0 \times 100$  мм, 2 мкм, УМС

Температура колонки: 35°C

Длина волны УФ-детектирования: 261 нм

Скорость потока: 0,5 мл в минуту (время удерживания соединения (IA) приблизительно 5 минут)

подвижная фаза: [A] 0,1% раствор трифторуксусной кислоты, [B] ацетонитрил для жидкостной хроматографии

Градиентная программа

Время после добавления (минуты)	Подвижная фаза А (об.%)	Подвижная фаза В (об.%)
0~0,6	95→90	5→10
0,6~3,3	90→88	10→12
3,3~4,5	88	12
4,5~7,0	88→87	12→13
7,0~12,4	87→65	13→35
12,4~12,5	65→95	35→5
12,5~15,0	95	5

Содержание родственных веществ в образце определяли с использованием следующей формулы.

Содержание соединения (IA) ( $C_{30}H_{34}ClN_7O_{10}S_2$ ) на безводной основе (%) =  $M_S/M_T \times C/1000 \times 100/(100 - W_T) \times A_T/A_S \times 100$

$M_S$ : навеска стандартного препарата кристаллического вещества типа I соединения (IA) (мг)

$M_T$ : навеска образца (мг)

$C$ : содержание стандартного образца кристаллического вещества типа I соединения (IA) (мкг/мг)

$W_T$ : уравновешенная водой влажность образца (%)

$A_S$ : площадь пика соединения (IA), полученного из стандартного раствора

$A_T$ : площадь пика соединения (IA), полученного из раствора образца

[0135]

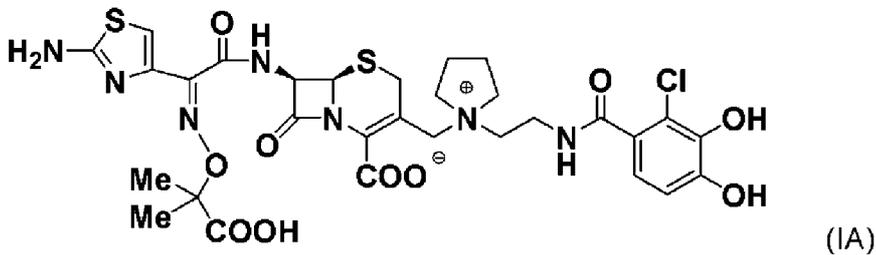
## Образец состава 1

Кристаллическое вещество D типа I (123,1 г: 82,5 г в качестве соединения (IA)) суспендировали в 1155 г воды для инъекций, 8 масс. % водного раствора гидрата натрия добавляли к суспензии до достижения pH 6 (добавленное количество 159,2 г) и воду для инъекций для регулирования массы добавляли к раствору для приготовления раствора 50 мг/г в качестве соединения (IA). В данном случае для нейтрализации растворения потребовалось 2 часа. Данный раствор стерильно отфильтровывали через ПВДФ-мембрану с диаметром отверстий 0,2 мкм. Полученный фильтрат помещали в стеклянную ампулу с последующей лиофилизацией. В качестве условия лиофилизации первичную сушку проводили 1) охлаждением при 5°C, 2) охлаждением в течение 1 часа при -5°C, 3) замораживанием в течение 4 часов при -40°C, 4) -°C в течение 123 часов при вакуумном давлении 10 Па, и вторичную сушку проводили при 5) 60°C в течение 6 часов при вакуумном давлении 10 Па для получения лиофилизированного продукта.

**ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ**

1. Кислотно-аддитивная соль или натриевая соль соединения, представленного формулой (IA):

[Химическая формула 1]



или ее гидрат; при условии, что кислота представляет собой 1) кислоту, имеющую замещенную или незамещенную группу бензолсульфоновой кислоты, или 2) смешанную кислоту, содержащую кислоту, имеющую замещенную или незамещенную группу бензолсульфоновой кислоты, и неорганическую кислоту.

2. Кислотно-аддитивная соль или ее гидрат по п.1.

3. Кислотно-аддитивная соль или ее гидрат по п.1, в котором соль получают из кислоты, выбранной из 1) п-толуолсульфоновой кислоты, 2) бензолсульфоновой кислоты или 3) комбинации п-толуолсульфоновой кислоты или бензолсульфоновой кислоты и кислоты, выбранной из серной кислоты, хлористоводородной кислоты и бромистоводородной кислоты.

4. Кислотно-аддитивная соль или ее гидрат по п.1, в котором соль представляет собой 1) соль п-толуолсульфоновой кислоты или 3) соль, образованную из комбинации п-толуолсульфоновой кислоты и серной кислоты.

5. Кислотно-аддитивная соль или ее гидрат по п.4, содержащий от приблизительно 1,0 до приблизительно 2,0 молярных эквивалентов п-толуолсульфоновой кислоты к соединению (IA).

6. Кислотно-аддитивная соль или ее гидрат по п.4, содержащий от приблизительно 1,0 до приблизительно 1,8 молярных эквивалентов п-толуолсульфоновой кислоты и от приблизительно 0,1 до приблизительно 0,5 молярных эквивалентов серной кислоты к соединению (IA).

7. Кислотно-аддитивная соль или ее гидрат по любому одному из пп.1-6, который представляет собой кристаллическое твердое

вещество.

8. Кислотно-аддитивная соль или ее гидрат по любому одному из пп.4-6, который представляет собой кристаллическое твердое вещество.

9. Кислотно-аддитивная соль или ее гидрат по п.8, который представляет собой однофазное кристаллическое вещество или смешанное кристаллическое вещество.

10. Гидрат по любому одному из пп.4-9, в котором содержание воды составляет от приблизительно 12 до 17%.

11. Смешанное кристаллическое вещество по любому одному из пп.8-10, содержащее однофазное кристаллическое вещество 2 молярных эквивалентов соли п-толуолсульфоновой кислоты или ее гидрата и однофазное кристаллическое вещество, содержащее 1 молярный эквивалент соли п-толуолсульфоновой кислоты и 0,5 молярных эквивалентов соли серной кислоты или ее гидрата.

12. Кристаллическое твердое вещество гидрата по любому одному из пп.7-11, которое представляет собой смешанную кислотно-аддитивную соль, полученную из 1,3 молярных эквивалентов п-толуолсульфоновой кислоты и 0,35 молярных эквивалентов серной кислоты.

13. Кристаллическое твердое вещество гидрата по любому одному из пп.7-12, содержащее от приблизительно 20,2 до 23,2% п-толуолсульфоновой кислоты на безводной основе и от приблизительно 3,5 до 5,0% серной кислоты на безводной основе.

14. Кристаллическое твердое вещество кислотно-аддитивной соли или ее гидрата по любому одному из пп.8-13, в котором кристаллическое твердое вещество имеет, по меньшей мере, три пика дифракционных углов ( $2\theta$ ), выбранных из:  $8,2^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $10,1^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $13,0^\circ \pm 0,2^\circ$  и  $20,3^\circ \pm 0,2^\circ$  в спектре порошковой рентгеновской дифракции.

15. Кристаллическое твердое вещество по любому одному из пп.8-13, в котором кристаллическое твердое вещество имеет, по меньшей мере, три пика дифракционных углов ( $2\theta$ ), выбранных из:  $8,2^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $8,9^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $10,1^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $11,4^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $13,0^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $19,9^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $20,3^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $21,5^\circ \pm 0,2^\circ$  и  $26,2^\circ \pm 0,2^\circ$  в спектре порошковой

рентгеновской дифракции.

16. Кристаллическое твердое вещество по любому одному из пп.8-13, в котором кристаллическое твердое вещество имеет, по меньшей мере, три пика дифракционных углов ( $2\theta$ ), выбранных из:  $8,2^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$ ,  $8,9^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$ ,  $10,1^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$ ,  $13,0^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$ ,  $16,5^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$ ,  $17,1^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$ ,  $17,9^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$ ,  $19,0^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$ ,  $20,3^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$  и  $26,2^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$  в спектре порошковой рентгеновской дифракции.

17. Фармацевтическая композиция, содержащая кислотно-аддитивную соль, ее гидрат или ее кристаллическое вещество по любому одному из пп.1-16.

18. Способ получения кристаллического твердого вещества кислотно-аддитивной соли или ее гидрата по любому одному из пп.8-16, характеризующийся добавлением п-толуолсульфоновой кислоты и серной кислоты к раствору, содержащему соединение (IA).

19. Способ получения кристаллического твердого вещества по п.18, характеризующийся добавлением от приблизительно 2,2 до 2,5 масс.% моногидрата п-толуолсульфоновой кислоты и от приблизительно 5 до 6 масс.% серной кислоты в элюат колонки, содержащей соединение (IA).

20. Натриевая соль или ее гидрат по п.1.

21. Натриевая соль или ее гидрат по п.20, который является аморфным.

22. Фармацевтическая композиция, содержащая натриевую соль или ее гидрат по п.20 или 21.

23. Фармацевтическая композиция по п.22, которая представляет собой лиофилизированный состав.

24. Способ получения лиофилизированного состава, содержащего натриевую соль соединения (IA) или ее гидрат, характеризующийся использованием кислотно-аддитивной соли, ее гидрата или ее кристаллического твердого вещества по любому одному из пп.1-16.

25. Способ получения лиофилизированного состава, содержащего натриевую соль соединения (IA) или ее гидрат, характеризующийся лиофилизацией раствора, содержащего кислотно-

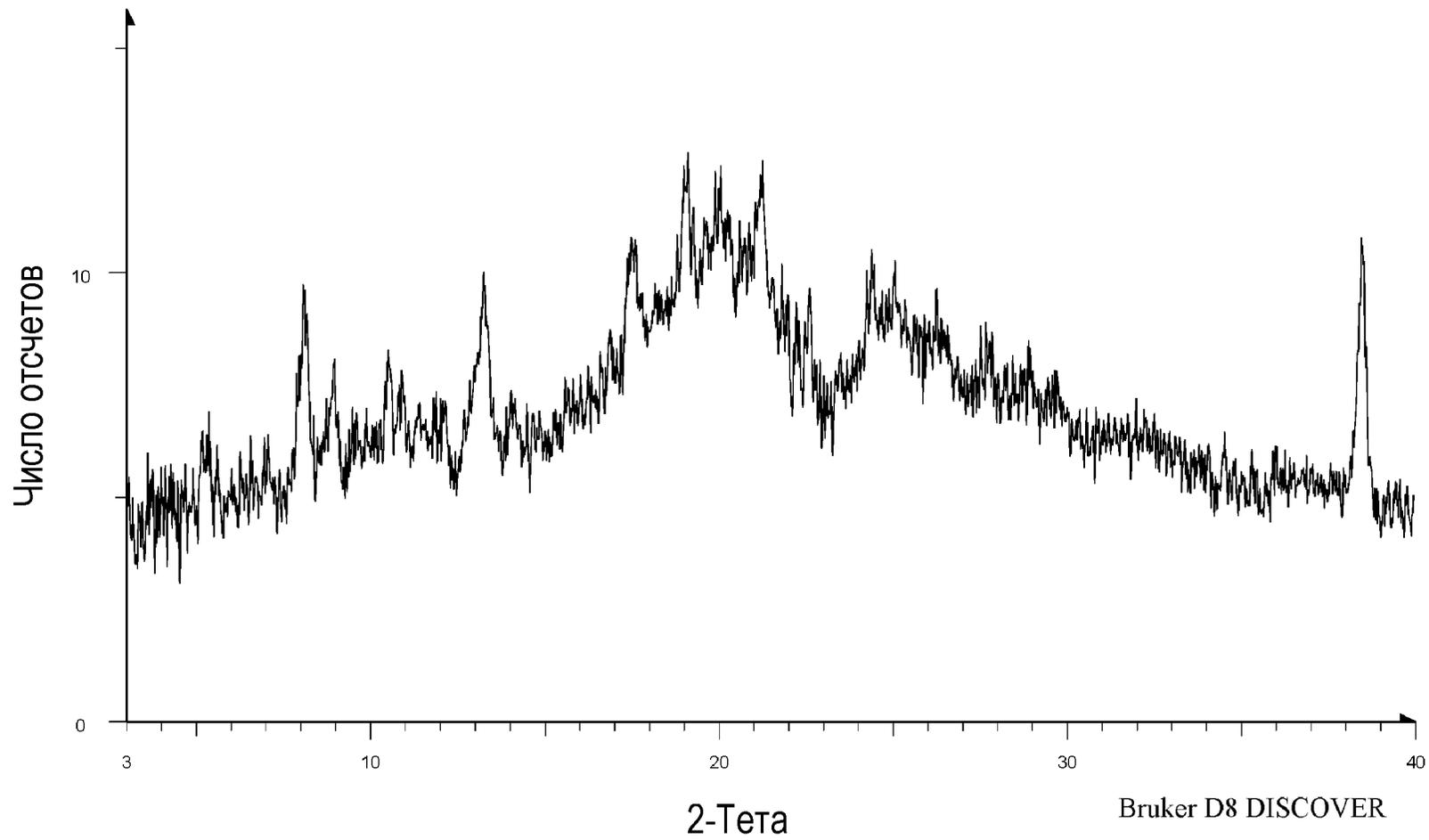
аддитивную соль, ее гидрат или ее кристаллическое твердое вещество по любому одному из пп.1-16 и гидрат натрия.

26. Способ получения состава по п.24 или 25, в котором кислотно-аддитивную соль получают из 1) п-толуолсульфоновой кислоты или 3) комбинации п-толуолсульфоновой кислоты и серной кислоты.

27. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение (IA), его фармацевтически приемлемую соль или ее гидрат и дополнительно п-толуолсульфонат натрия и/или сульфат натрия.

28. Фармацевтическая композиция по п.27, содержащая натриевую соль соединения (IA) или ее гидрат и дополнительно п-толуолсульфонат натрия и/или сульфат натрия.

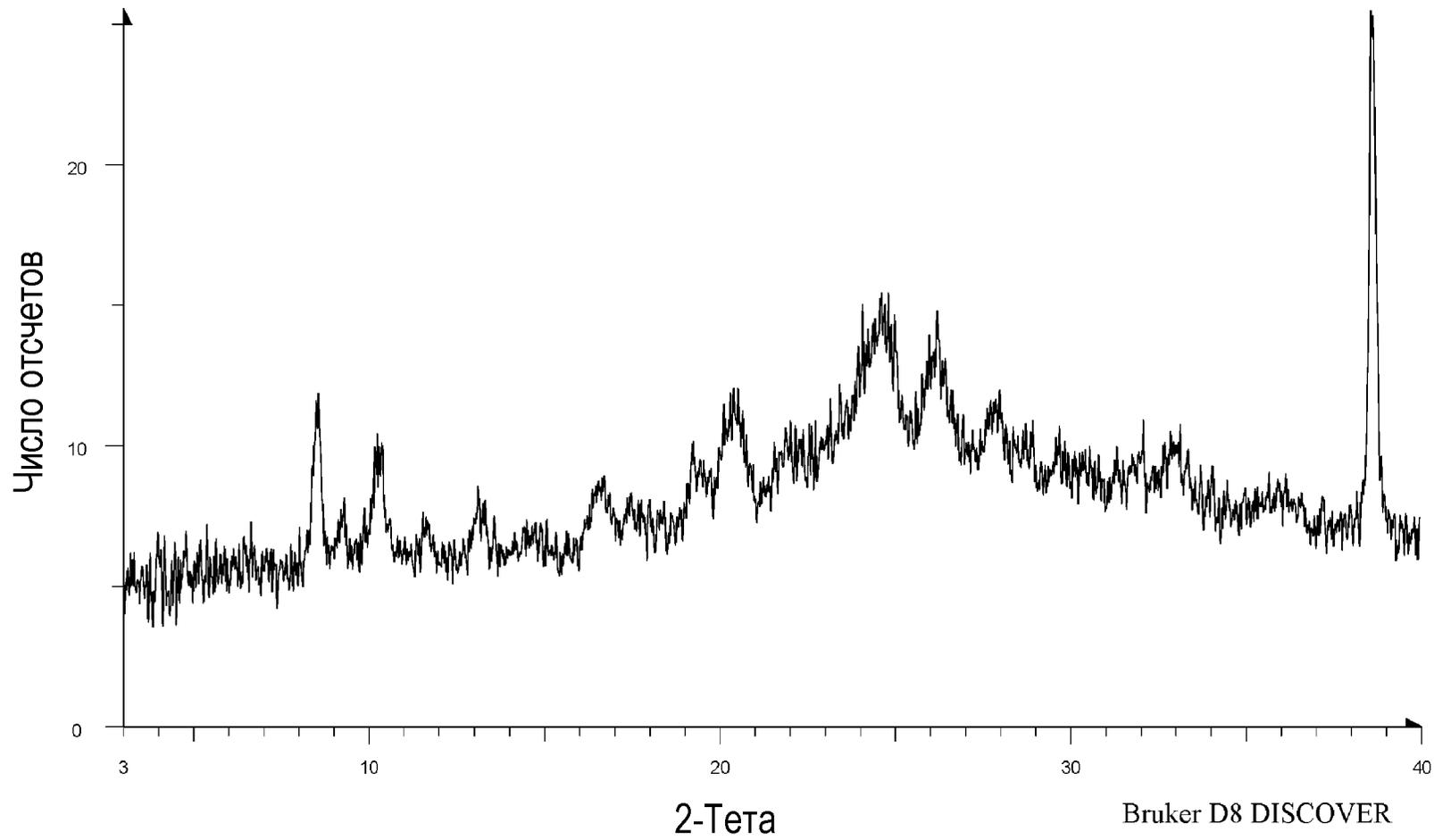
По доверенности



1/18

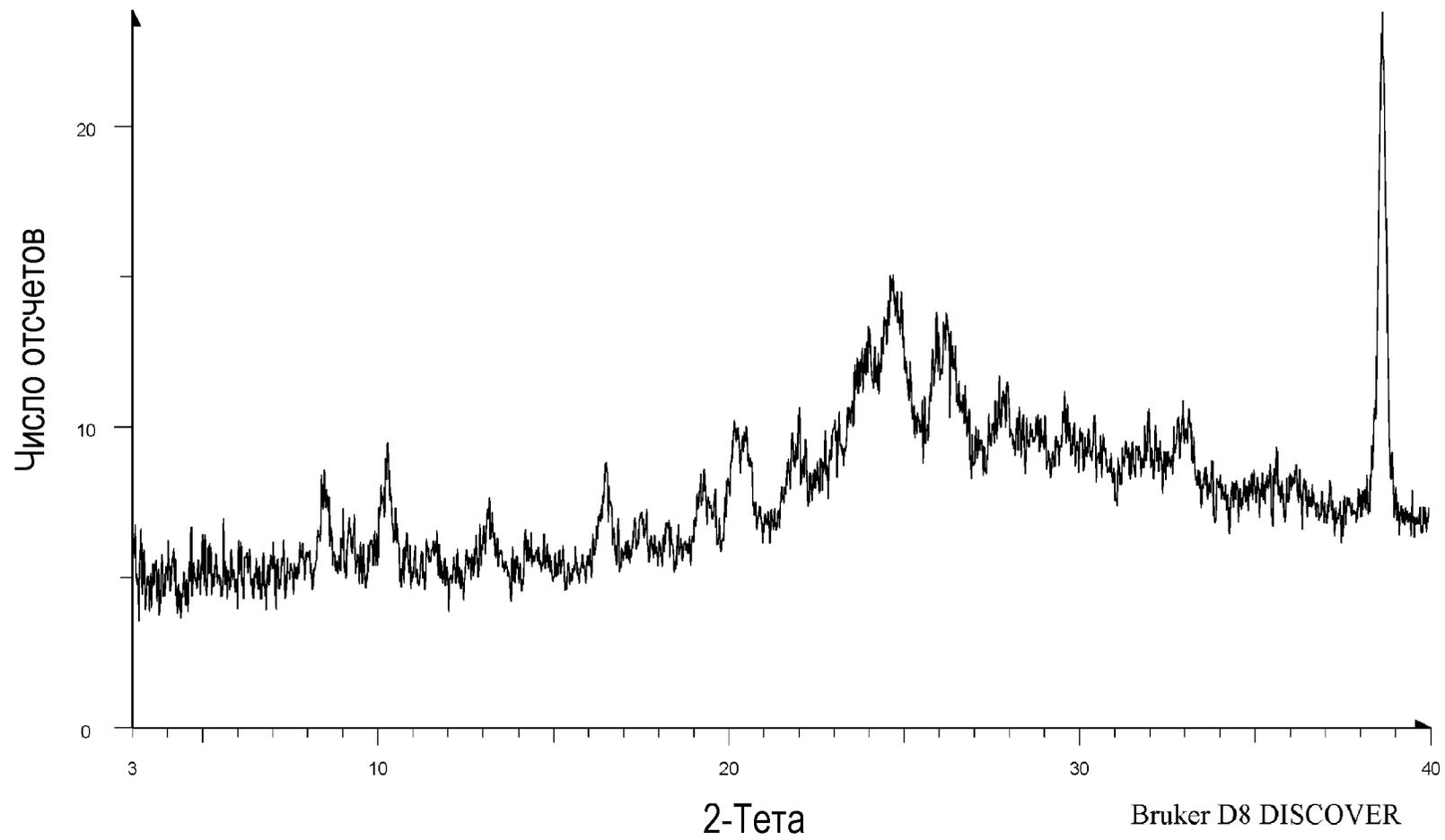
ФИГ. 1

541237



2/18

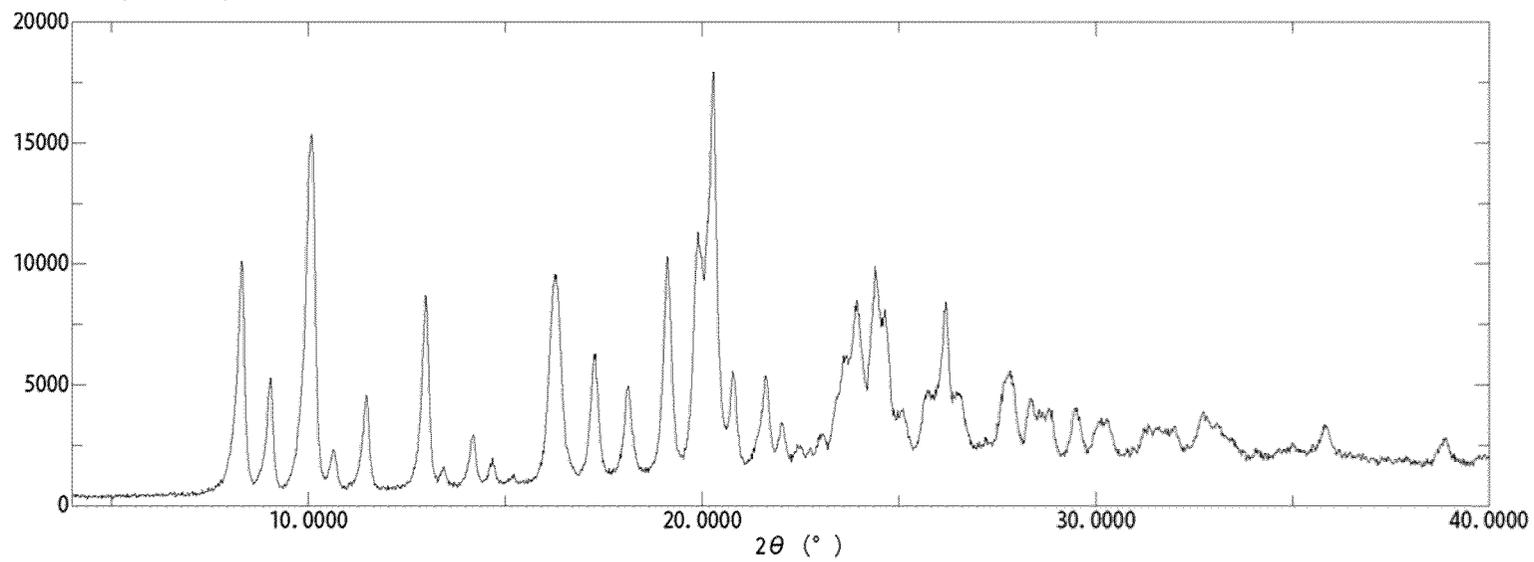
ФИГ. 2



3/18

ФИГ. 3

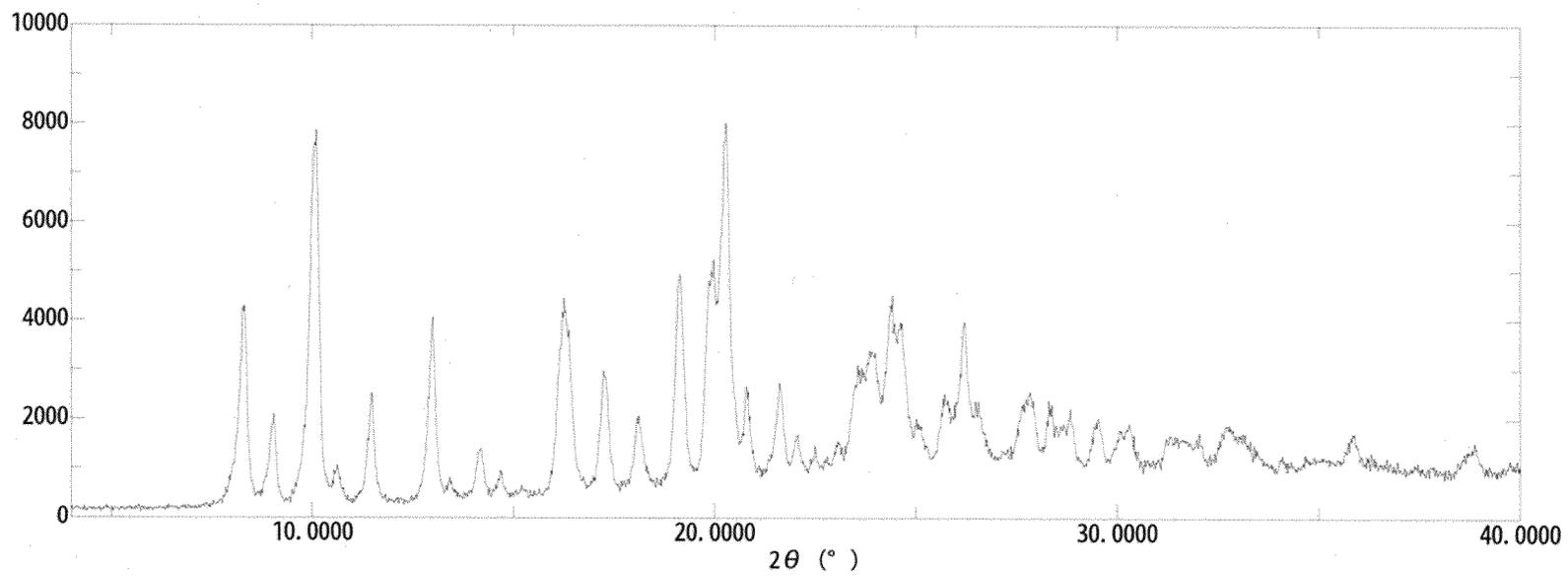
Интенсивность (имп/с)



4/18

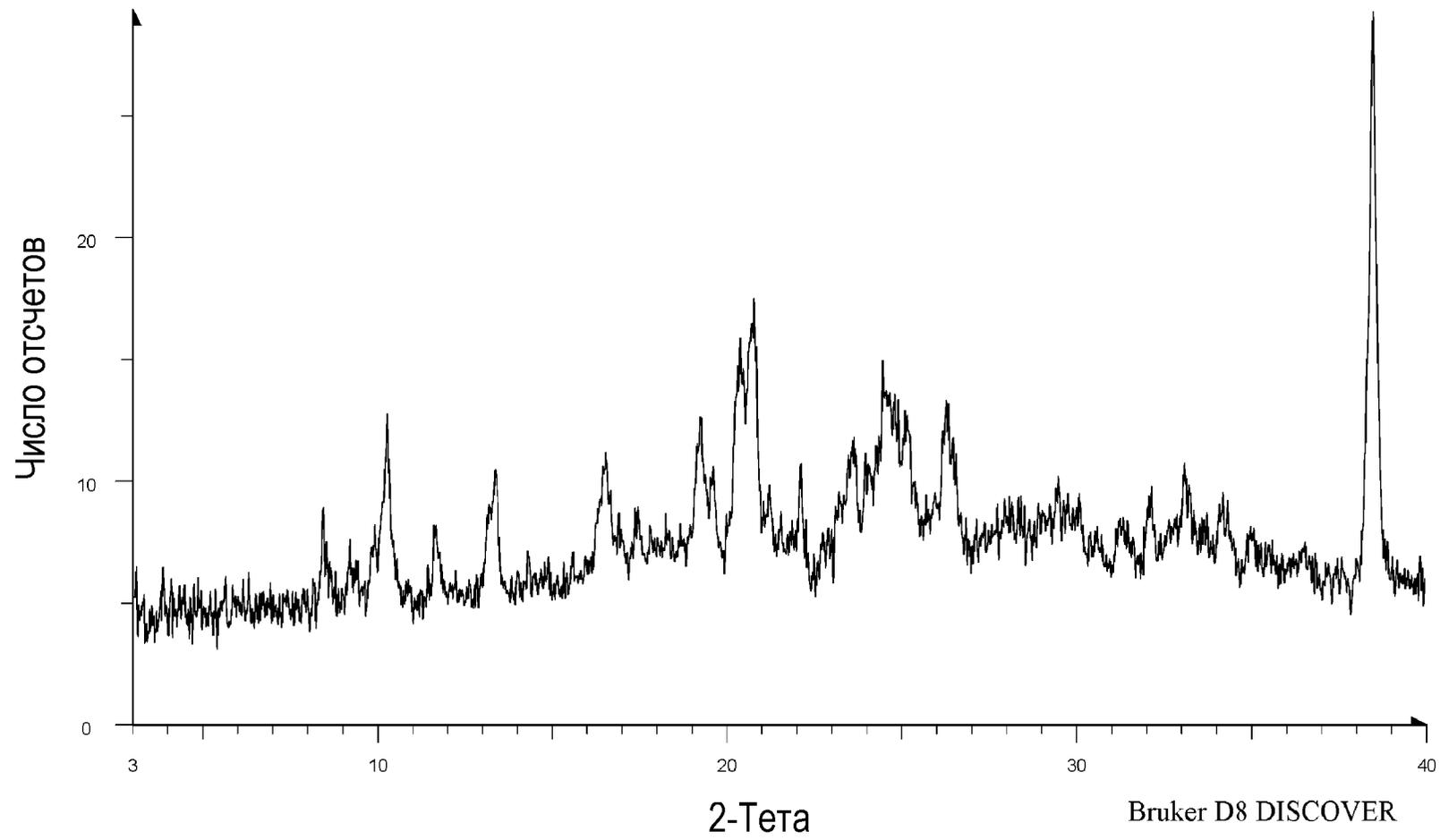
ФИГ. 4

Интенсивность (имп/с)



5/18

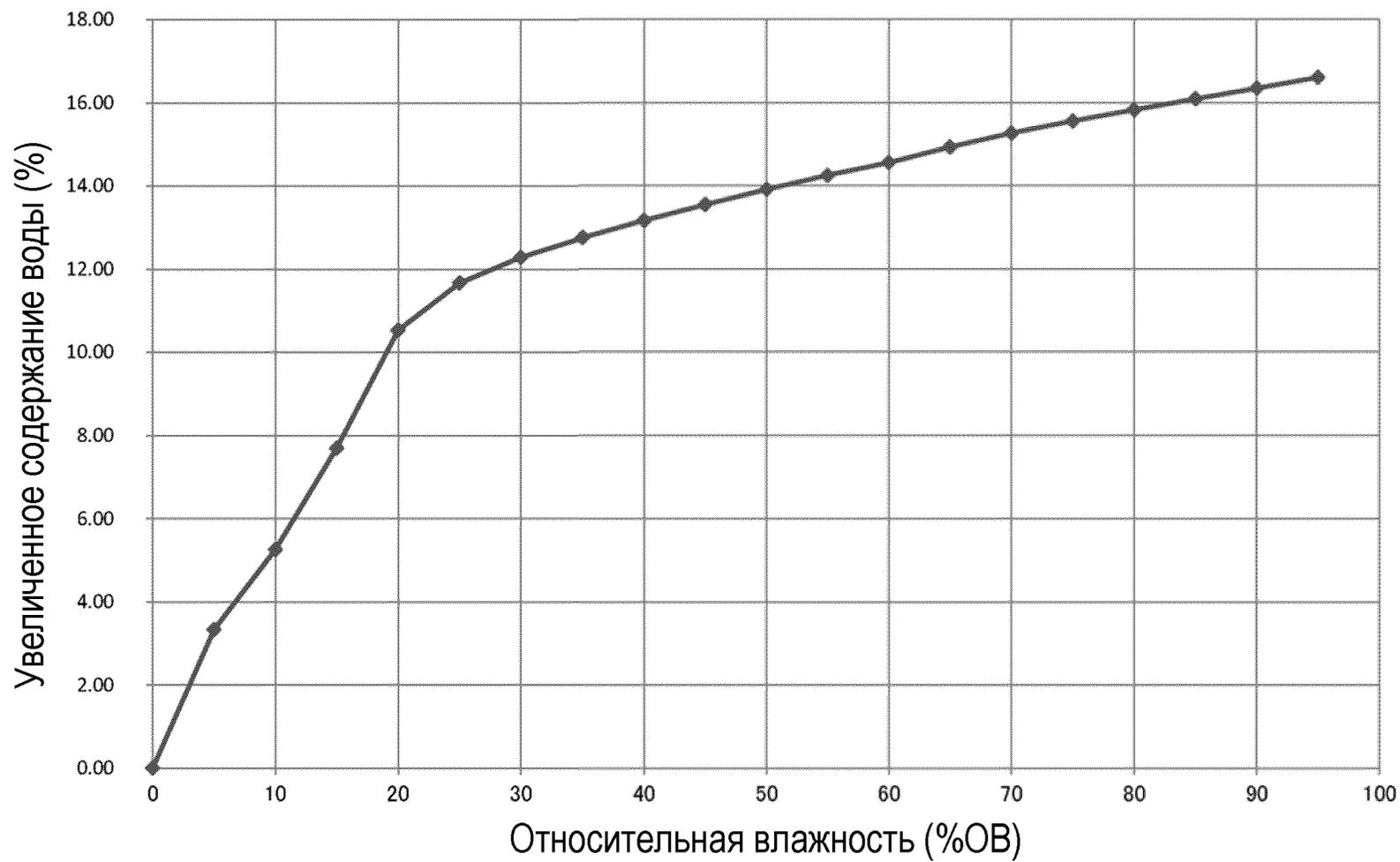
ФИГ. 5



6/18

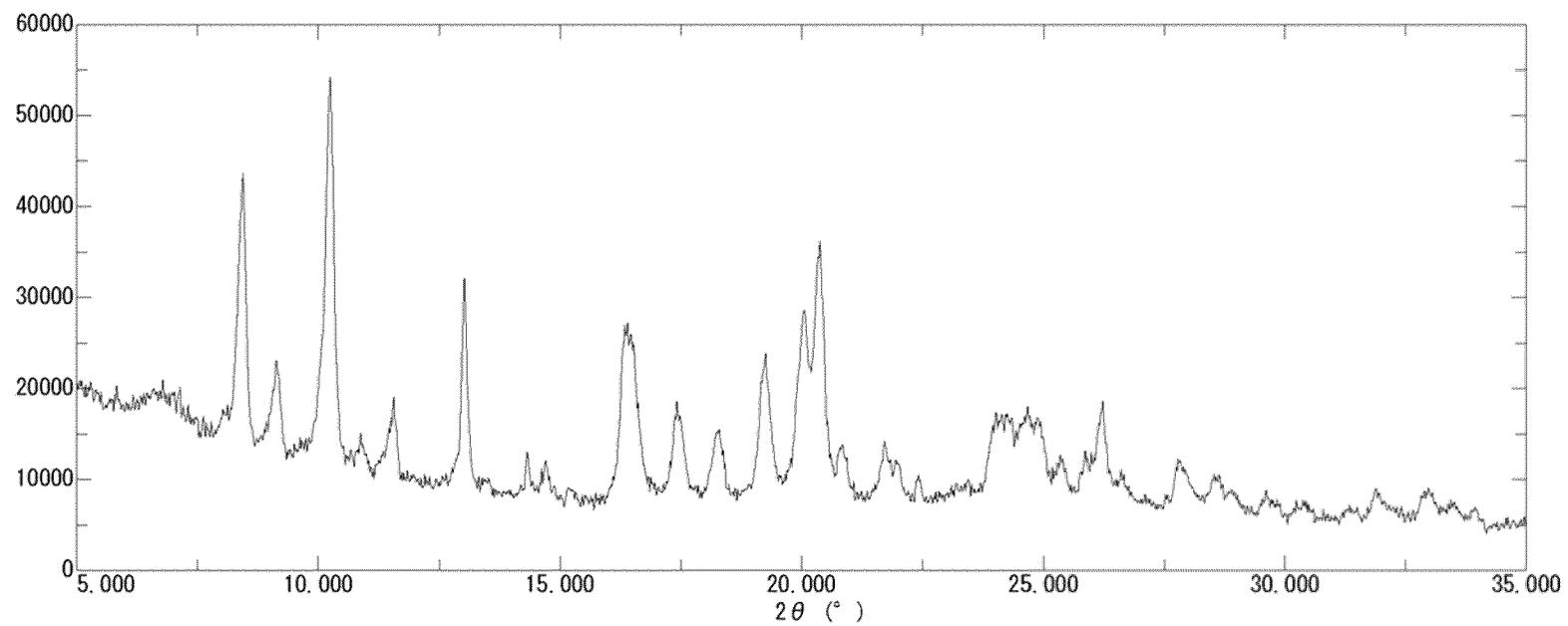
ФИГ. 6

График изотермы динамической сорбции паров



ФИГ. 7

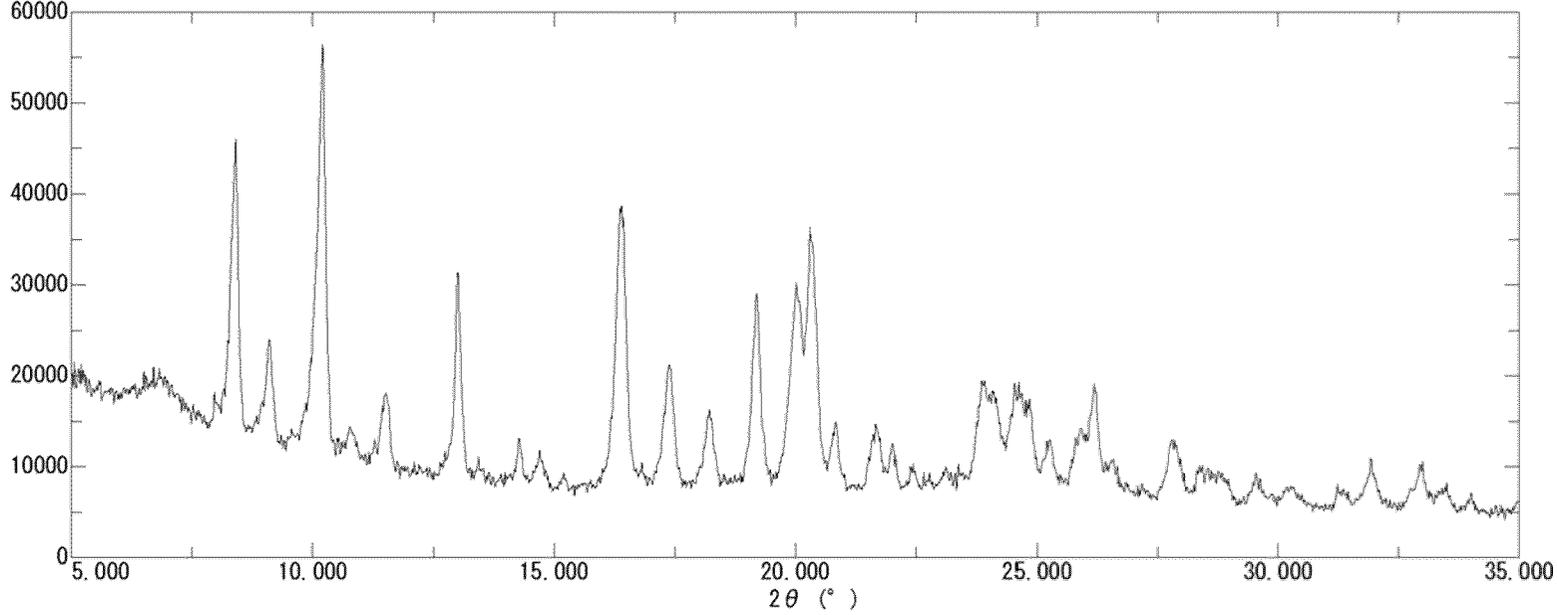
Интенсивность (имп/с)



8/18

ФИГ. 8

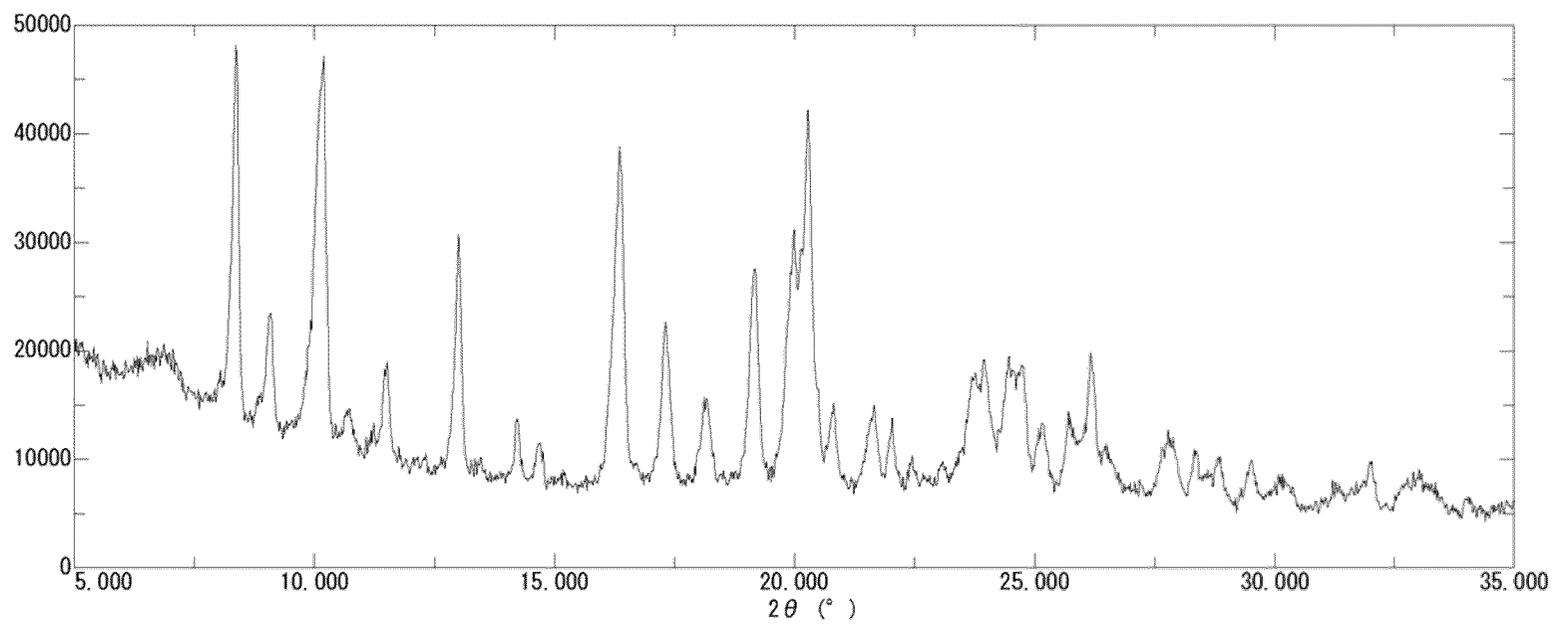
Интенсивность (имп/с)



9/18

ФИГ. 9

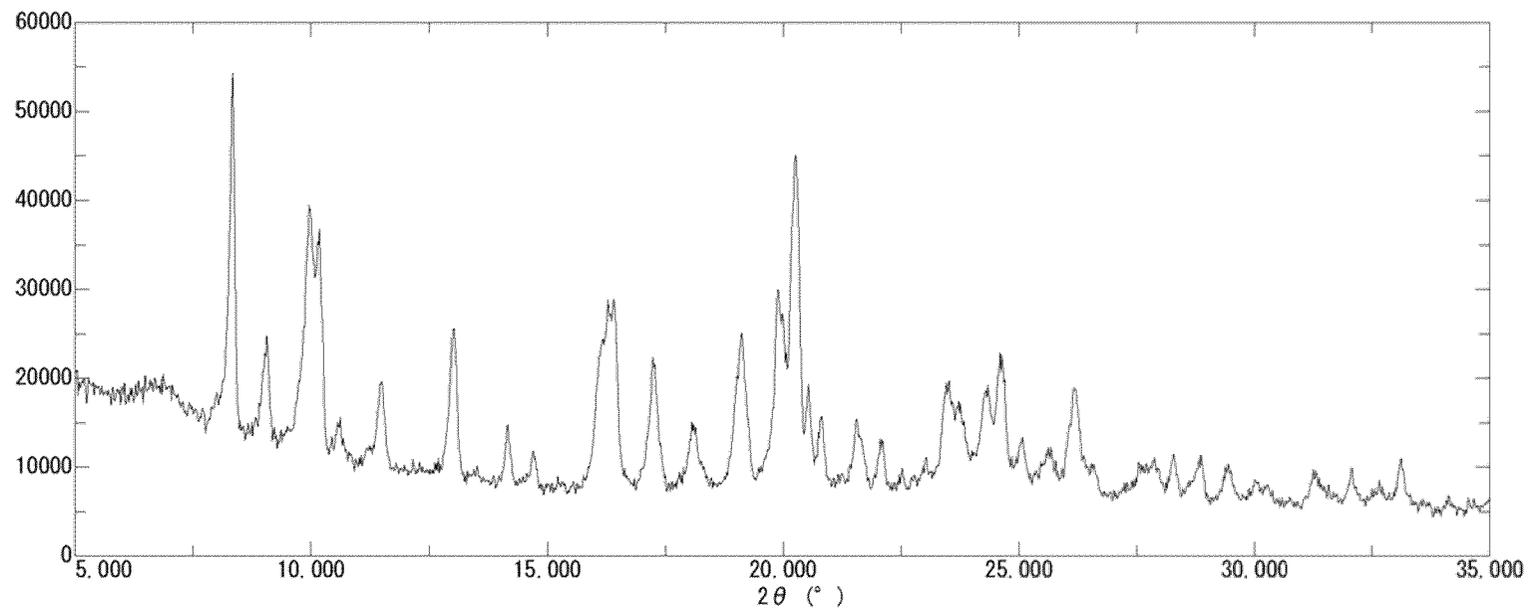
Интенсивность (имп/с)



10/18

ФИГ. 10

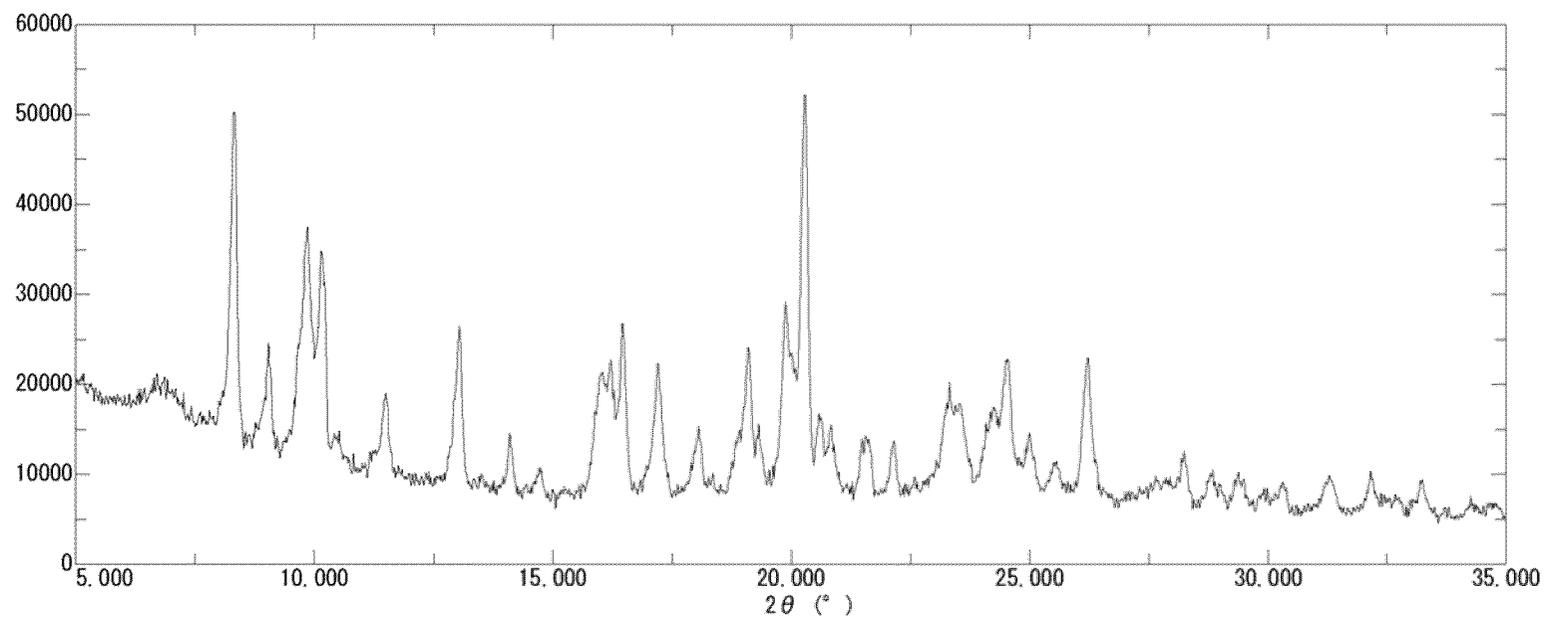
Интенсивность (имп/с)



11/18

ФИГ. 11

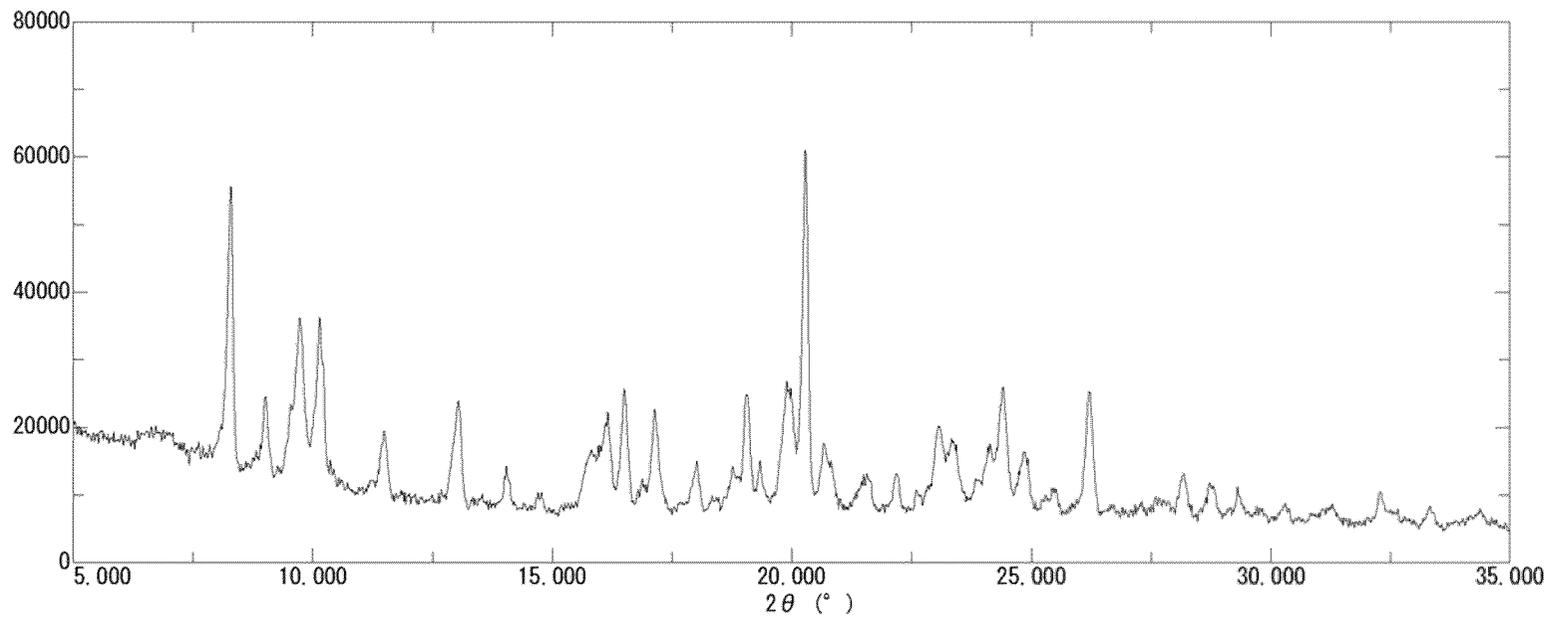
Интенсивность (имп/с)



12/18

ФИГ. 12

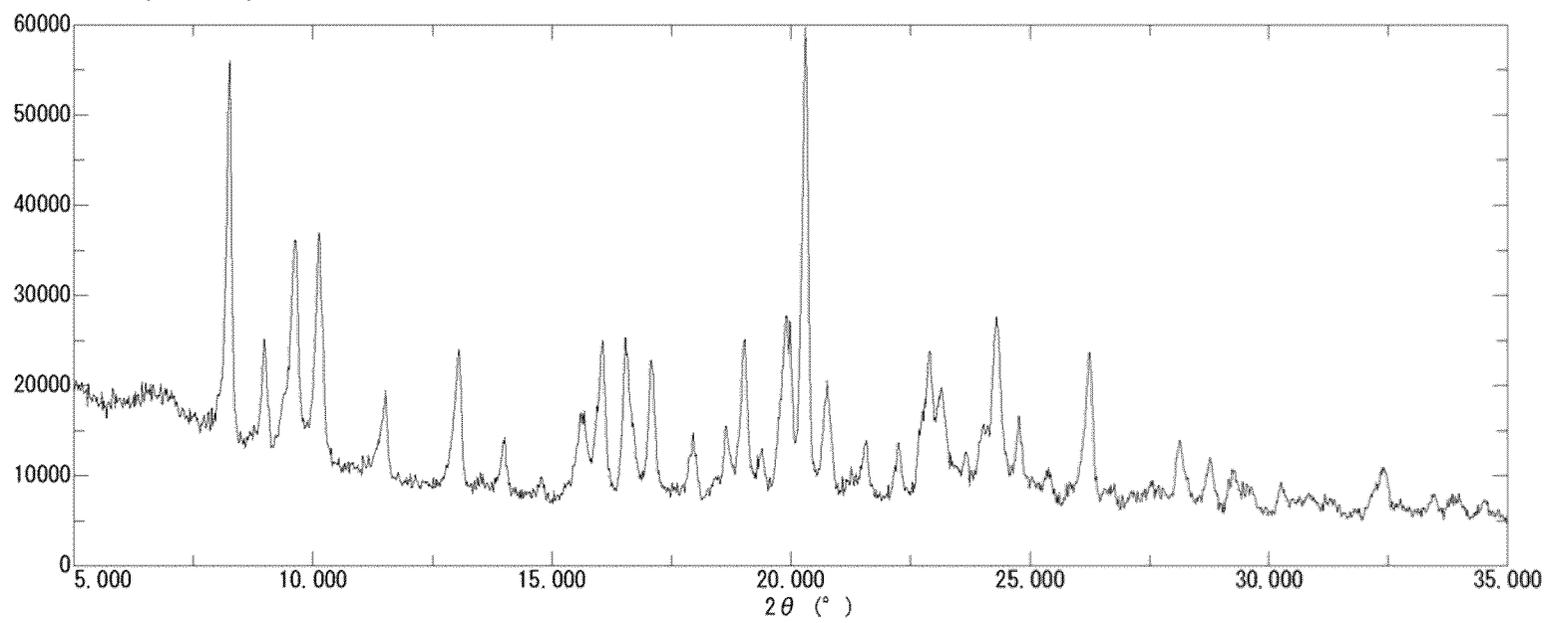
Интенсивность (имп/с)



13/18

ФИГ. 13

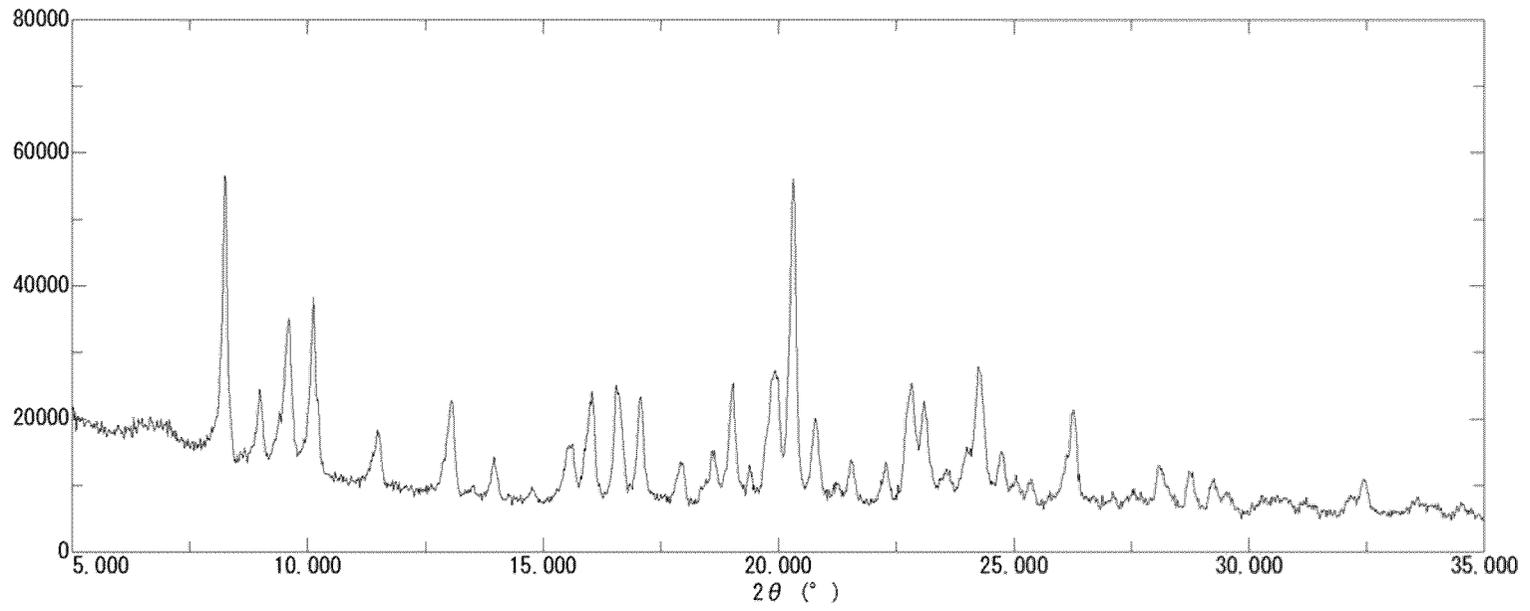
Интенсивность (имп/с)



14/18

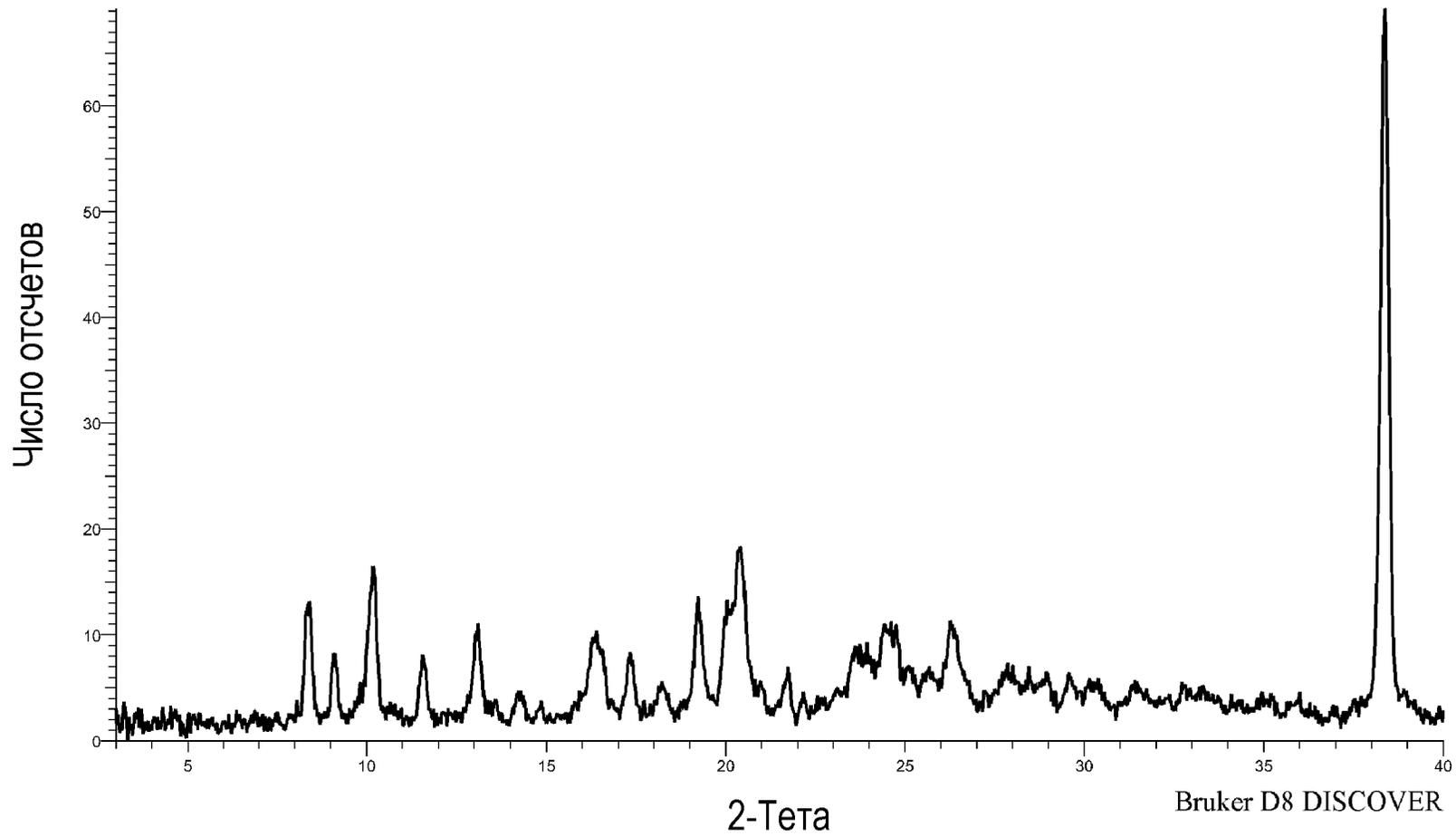
ФИГ. 14

Интенсивность (имп/с)



15/18

ФИГ. 15



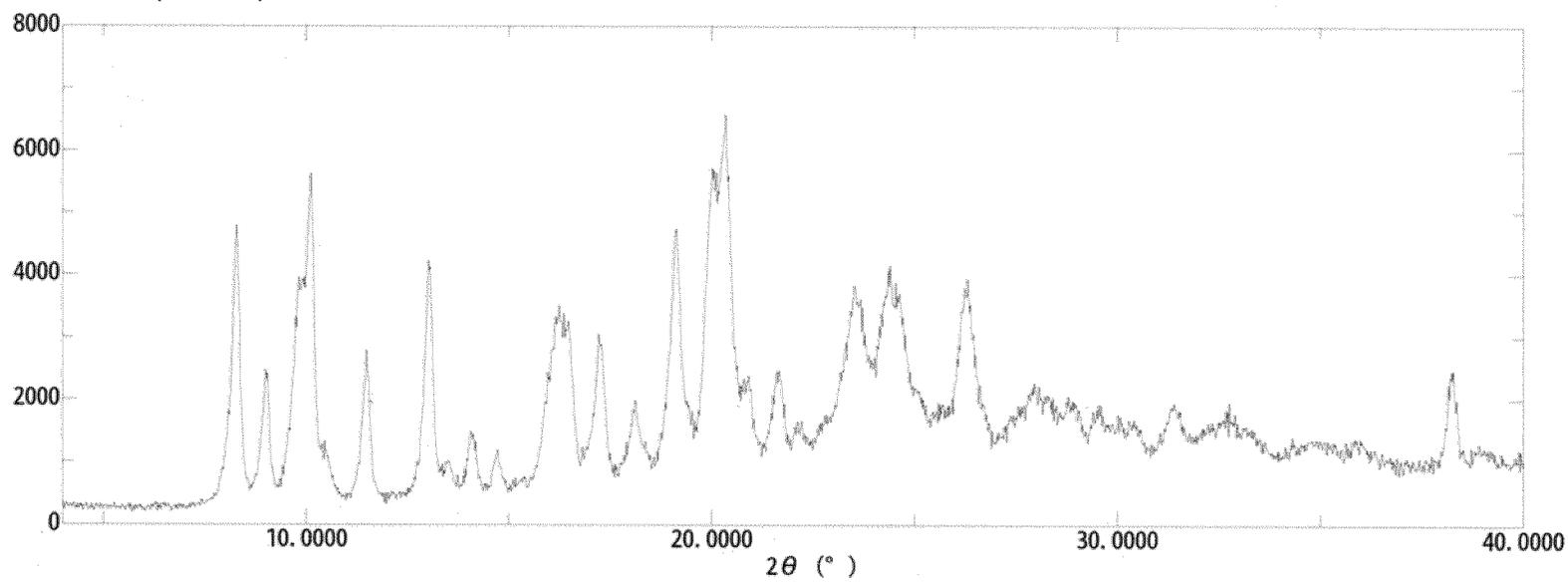
16/18

2-Тета

Bruker D8 DISCOVER

ФИГ. 16

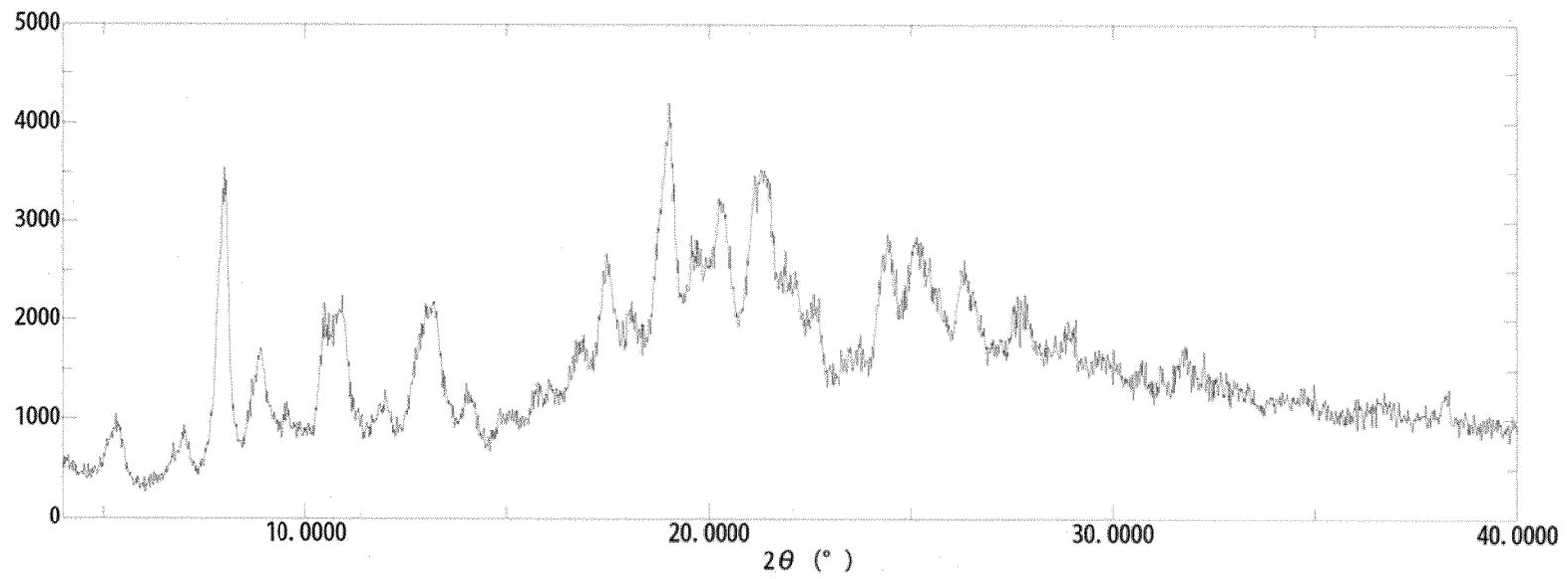
Интенсивность (имп/с)



17/18

ФИГ. 17

Интенсивность (имп/с)



18/18

ФИГ. 18