

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2016 年 1 月 21 日 (21.01.2016)

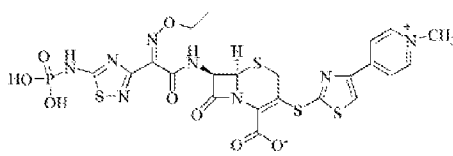


(10) 国际公布号
WO 2016/008393 A1

- (51) 国际专利分类号:
C07F 9/6561 (2006.01) C07C 227/42 (2006.01)
C07C 229/24 (2006.01) A61K 31/675 (2006.01)
C07C 227/14 (2006.01) A61P 31/04 (2006.01)
- (21) 国际申请号: PCT/CN2015/083860
- (22) 国际申请日: 2015 年 7 月 13 日 (13.07.2015)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (30) 优先权:
201410334599.2 2014 年 7 月 14 日 (14.07.2014) CN
201410334985.1 2014 年 7 月 14 日 (14.07.2014) CN
- (71) 申请人: 正大天晴药业集团股份有限公司 (CHIA TAI TIANQING PHARMACEUTICAL GROUP CO., LTD.) [CN/CN]; 中国江苏省连云港市新浦区巨龙北路 8 号, Jiangsu 222006 (CN)。
- (72) 发明人: 徐文卫 (XU, Wenwei); 中国江苏省连云港市新浦区巨龙北路 8 号, Jiangsu 222006 (CN)。 张爱明 (ZHANG, Aiming); 中国江苏省连云港市新浦区巨龙北路 8 号, Jiangsu 222006 (CN)。 张喜全 (ZHANG, Xiquan); 中国江苏省连云港市新浦区巨龙北路 8 号, Jiangsu 222006 (CN)。 甘宗捷 (GAN, Zongjie); 中国江苏省连云港市新浦区巨龙北路 8 号, Jiangsu 222006 (CN)。
- (74) 代理人: 北京三友知识产权代理有限公司 (BEIJING SANYOU INTELLECTUAL PROPERTY AGENCY LTD.); 中国北京市金融街 35 号国际企业大厦 A 座 16 层, Beijing 100033 (CN)。
- (81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。
- (84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。
- 本国际公布:
— 包括国际检索报告(条约第 21 条(3))。

(54) Title: CEFTAROLINE FOSAMIL AMINO ACID SALT AND CRYSTAL THEREOF

(54) 发明名称: 头孢罗膦氨基酸盐及其结晶



(57) Abstract: The present invention relates to a ceftaroline fosamil amino acid salt and crystal thereof. The ceftaroline fosamil is represented by formula I, and the amino acid is aspartic acid or glutamic acid. The ceftaroline fosamil amino acid salt has better stability than ceftaroline fosamil acetic acid, improved solubility, is easy to prepare and handle, has advantageous product characteristics, and in particular satisfies drug formulation requirements.

(57) 摘要: 本发明涉及头孢罗膦氨基酸盐及其结晶, 所述头孢罗膦如式 I, 所述氨基酸为天冬氨酸或谷氨酸; 所述的头孢罗膦氨基酸盐具有比头孢罗膦乙酸盐更好的稳定性, 并且具有很好的溶解性, 制备简单易操作, 且产品性状良好, 特别的满足药物制剂的需求。

WO 2016/008393 A1

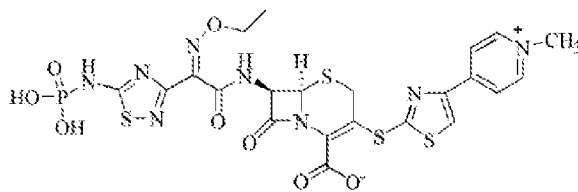
头孢罗膦氨基酸盐及其结晶

技术领域

本发明涉及药物化学领域，具体而言涉及头孢罗膦氨基酸盐及其结晶。

5 背景技术

头孢罗膦（Ceftaroline Fosamil，式 1），化学名称为(6R,7R)-7-[(2Z)-2-(乙氧基亚氨基)-2-[5-(膦酰基)-1,2,4-噻二唑-3-基]乙酰氨基]-3-[[4-(1-甲基吡啶-1-基)-1,3-噻唑-2-基]硫烷基]-8-氧代-5-硫杂-1-氮杂双环[4.2.0]辛-2-烯-2-羧酸。



式 1

10 头孢罗膦是由日本武田制药开发的新一代头孢菌素，2010 年 10 月，美国 FDA 许可头孢罗膦乙酸盐用于治疗社区获得性细菌性肺炎以及急性细菌性皮肤和皮肤结构感染。

CN1282335A 公开了头孢罗膦及其制备方法，CN1462275A 公开了头孢罗膦乙酸盐、丙酸盐、乙腈合物及其水合物。据研究，头孢罗膦稳定性差，而头孢罗膦盐的稳定性优于头孢罗膦，FDA 批准上市的即为头孢罗膦乙酸盐。

15 一般的，希望药物在以下方面具有优良的性质：生物利用度、稳定性、溶解性、纯度、易制备等。

发明内容

20 本发明的一个目的在于提供一种头孢罗膦氨基酸盐，其在稳定性、溶解性、易获取性等方面优于头孢罗膦乙酸盐。

本发明的另一目的在于提供所述头孢罗膦氨基酸盐的结晶，其在稳定性、溶解性、易获取性等方面优于头孢罗膦乙酸盐。

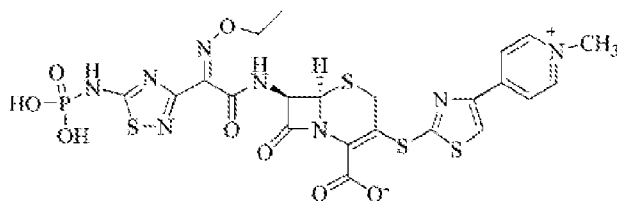
本发明的另一目的在于提供头孢罗膦氨基酸盐或其结晶的制备方法。

本发明的另一目的在于提供包含头孢罗膦氨基酸盐结晶的结晶组合物。

25 本发明的另一目的在于提供包含头孢罗膦氨基酸盐、或其结晶、或其结晶组合物的药物组合物。

本发明的再一目的在于提供头孢罗膦氨基酸盐、或其结晶、或其结晶组合物、或其药物组合物的用途。

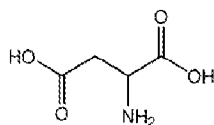
一方面，本发明提供一种头孢罗膦氨基酸盐，所述头孢罗膦如式 I 所示，所述氨基酸为天冬氨酸或谷氨酸。



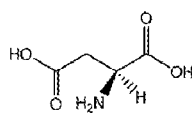
式 I。

本发明经过大量的实验研究，出乎意料的发现本发明所述的头孢罗膦氨基酸盐具有比头孢罗膦乙酸盐更好的稳定性，并且具有很好的溶解性，制备简单易操作，所述的头孢罗膦氨基酸盐能够很容易的从溶剂（例如乙酸/水混合溶剂）中结晶出来，形成稳定的盐，且产品性状良好，特别的满足药物制剂的需求。

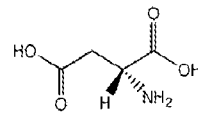
根据本发明的具体实施方案，在本发明所述头孢罗膦氨基酸盐中，所述的天冬氨酸为 L-天冬氨酸和/或 D-天冬氨酸。天冬氨酸，又名氨基丁二酸，所述的天冬氨酸、L-天冬氨酸、D-天冬氨酸结构式分别如下所示：



天冬氨酸

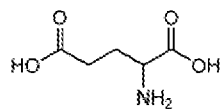


L-天冬氨酸

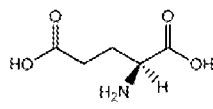


D-天冬氨酸

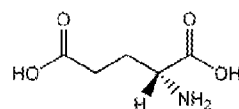
根据本发明的具体实施方案，在本发明所述头孢罗膦氨基酸盐中，所述的谷氨酸为 L-谷氨酸和/或 D-谷氨酸。谷氨酸，又名 α -氨基戊二酸，所述的谷氨酸、L-谷氨酸、D-谷氨酸结构式分别如下所示：



谷氨酸



L-谷氨酸



D-谷氨酸

另一方面，本发明提供头孢罗膦天冬氨酸盐的结晶，优选地，所述头孢罗膦天冬氨酸盐的结晶为头孢罗膦 L-天冬氨酸盐的结晶，其使用 Cu K α 辐射的 X-射线粉末衍射图谱的特征为：在 2θ 值为 $17.46 \pm 0.2^\circ$ 、 $19.10 \pm 0.2^\circ$ 、 $19.94 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.04 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.73 \pm 0.2^\circ$ 、 $23.30 \pm 0.2^\circ$ 、 $28.21 \pm 0.2^\circ$ 、 $31.13 \pm 0.2^\circ$ 处对应特征衍射峰。优选的在 2θ 值为 $9.58 \pm 0.2^\circ$ 、 $11.62 \pm 0.2^\circ$ 、 $13.95 \pm 0.2^\circ$ 、 $16.39 \pm 0.2^\circ$ 、 $17.46 \pm 0.2^\circ$ 、 $19.10 \pm 0.2^\circ$ 、 $19.94 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.04 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.73 \pm 0.2^\circ$ 、 $23.30 \pm 0.2^\circ$ 、 $28.21 \pm 0.2^\circ$ 、 $31.13 \pm 0.2^\circ$ 处对应特征衍射峰。进一步优选在 2θ 值为 $6.91 \pm 0.2^\circ$ 、

9.58±0.2°、11.62±0.2°、12.28±0.2°、13.95±0.2°、16.39±0.2°、17.46±0.2°、19.10±0.2°、19.94±0.2°、21.04±0.2°、21.73±0.2°、23.30±0.2°、25.56±0.2°、26.19±0.2°、28.21±0.2°、31.13±0.2°、37.26±0.2°处对应应有特征衍射峰。

进一步地，本发明头孢罗膦天冬氨酸盐的结晶，优选地，所述头孢罗膦天冬氨酸盐的结晶为头孢罗膦 L-天冬氨酸盐的结晶，以 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱在以下位置具有特征衍射峰及相对强度：

编号	2θ(度)	相对强度(I/I ₀)	编号	2θ(度)	相对强度(I/I ₀)
1	6.91	15	10	21.04	66
2	9.58	17	11	21.73	100
3	11.62	34	12	23.30	84
4	12.28	26	13	25.56	46
5	13.95	19	14	26.19	40
6	16.39	32	15	28.21	53
7	17.46	41	16	31.13	45
8	19.10	80	17	37.26	30
9	19.94	61			

在一具体实施方案中，本发明提供的头孢罗膦天冬氨酸盐的结晶，优选地，所述头孢罗膦天冬氨酸盐的结晶为头孢罗膦 L-天冬氨酸盐的结晶，具有如图 1 所示的 X-射线粉末衍射图谱所代表的特征。

本发明提供头孢罗膦氨基酸盐的结晶，具体的，本发明提供头孢罗膦谷氨酸盐的结晶，优选地，所述头孢罗膦谷氨酸盐的结晶为头孢罗膦 L-谷氨酸盐的结晶，其使用 Cu Kα 辐射的 X-射线粉末衍射图谱的特征为：在 2θ 值为 20.15±0.2°、21.59±0.2°、22.20±0.2°、25.78±0.2°、26.31±0.2°、31.18±0.2°处对应应有特征衍射峰。优选的在 2θ 值为 19.22±0.2°、20.15±0.2°、21.59±0.2°、22.20±0.2°、23.31±0.2°、23.94±0.2°、25.78±0.2°、26.31±0.2°、30.12±0.2°、31.18±0.2°、33.91±0.2°、35.79±0.2°处对应应有特征衍射峰。进一步优选在 2θ 值为 11.76±0.2°、13.92±0.2°、16.53±0.2°、19.22±0.2°、20.15±0.2°、21.59±0.2°、22.20±0.2°、23.31±0.2°、23.94±0.2°、25.78±0.2°、26.31±0.2°、27.84±0.2°、30.12±0.2°、31.18±0.2°、33.91±0.2°、34.91±0.2°、35.79±0.2°处对应应有特征衍射峰。更优选在 2θ 值为 7.11±0.2°、9.75±0.2°、10.43±0.2°、11.76±0.2°、12.37±0.2°、13.92±0.2°、16.53±0.2°、19.22±0.2°、20.15±0.2°、21.59±0.2°、22.20±0.2°、23.31±0.2°、23.94±0.2°、25.78±0.2°、26.31±0.2°、27.84±0.2°、30.12±0.2°、31.18±0.2°、33.91±0.2°、34.91±0.2°、35.79±0.2°处对应应有特征衍射峰。

进一步地，本发明所述的头孢罗膦谷氨酸盐的结晶，优选地，所述头孢罗膦谷氨酸盐的结晶为头孢罗膦 L-谷氨酸盐的结晶，以 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱在以下位置具有特征衍射峰及相对强度：

编号	2 θ (度)	相对强度(I/I ₀)	编号	2 θ (度)	相对强度(I/I ₀)
1	7.11	10	12	23.31	59
2	9.75	11	13	23.94	52
3	10.43	9	14	25.78	79
4	11.76	20	15	26.31	61
5	12.37	17	16	27.84	29
6	13.92	18	17	30.12	38
7	16.53	23	18	31.18	74
8	19.22	54	19	33.91	37
9	20.15	65	20	34.91	22
10	21.59	100	21	35.79	34
11	22.20	97			

在一具体实施方案中，本发明提供的所述的头孢罗膦谷氨酸盐的结晶，优选地，所述头孢罗膦谷氨酸盐的结晶为头孢罗膦 L-谷氨酸盐的结晶，具有如图 2 所示的 X-射线粉末衍射图谱所代表的特征。

5 本发明采用的 X-射线衍射测定条件为：Cu K α 线，管电压 40kV，管电流 50mA。对于任何给定的结晶形式而言，由于例如结晶形态等因素引起的优选取向，衍射峰的相对强度可以改变，这在结晶学领域中是公知的。存在优选取向影响的地方，峰强度是改变的，但是晶型的特征峰位置是无法改变的。此外，对任何给定的晶型而言，峰的位置可能存在轻微误差，这在结晶学领域中也是公知的。例如，由于分析样品时温度的变化、样品的移动、或仪器的标定等，峰的位置可以移动，2 θ 值的测量误差有时约为 ± 0.2 度，因此，本领域

10 技术人员公知在确定每种结晶结构时，应该将此误差考虑在内。

另一方面，本发明提供头孢罗膦氨基酸盐或其结晶的制备方法，所述包括如下步骤：

- (1) 在乙酸/水混合溶液中，加入氨基酸，形成包含头孢罗膦和氨基酸的溶液；
- (2) 析出固体，可选地加入乙酸/水混合液；
- (3) 分离所析出的固体；可选地，将分离的固体进行干燥；

15 其中，所述氨基酸为天冬氨酸或谷氨酸；优选地，所述天冬氨酸为 L-天冬氨酸和/或 D-天冬氨酸；所述谷氨酸为 L-谷氨酸和/或 D-谷氨酸。

优选地，步骤 (1) 及步骤 (2) 中乙酸/水混合溶液中乙酸与水的体积比为 1:0.1~10，优选为 1:0.5~5，最优选为 1:1；所述的水包括但不限于蒸馏水、葡萄糖水溶液、甘露糖水溶液中的一种或多种等。优选地，所述葡萄糖水溶液质量浓度为 5% 的葡萄糖注射液，所

20 述的甘露糖水溶液为 20% 的右旋甘露糖醇注射液。

优选地，步骤 (1) 中头孢罗膦与氨基酸的摩尔比为 1:1~10，优选为 1:1~5，最优选为 1:1。

优选地，步骤（2）中，析出固体的温度为 0~50℃，优选为 10~30℃，最优选为 25℃；析出固体的状态可以是静置的，也可以是搅拌进行的；步骤（2）中加入的乙酸/水混合液与头孢罗膦的体积质量比（mL/g）为 1~20:1，优选为 2~10:1，最优选为 3~5:1。

5 优选地，步骤（3）中，干燥温度 0~50℃，优选为 10~30℃，最优选为 25℃；干燥可以在减压或常压下进行。

更优选地，所述步骤（1）及步骤（2）中乙酸/水混合溶液中乙酸与水的体积比为 1:1；所述水为蒸馏水；步骤（1）中头孢罗膦与氨基酸的摩尔比为 1:1。

根据本发明的具体实施方案，所述方法包括如下步骤：

- （1）将头孢罗膦加入到乙酸/水混合溶液中，搅拌溶解；
- 10 （2）加入氨基酸，搅拌均匀；
- （3）析晶，可选地加入乙酸/水混合液；
- （4）过滤，干燥；

其中，所述氨基酸为天冬氨酸或谷氨酸；优选地，所述天冬氨酸为 L-天冬氨酸和/或 D-天冬氨酸；所述谷氨酸为 L-谷氨酸和/或 D-谷氨酸。

15 优选地，步骤（1）和（3）中，乙酸/水混合溶液中乙酸与水的体积比为 1:0.1~10，优选为 1:0.5~5，最优选为 1:1；水包括蒸馏水、葡萄糖水溶液、甘露糖水溶液中的一种或多种等。优选地，所述葡萄糖水溶液质量浓度为 5%的葡萄糖注射液，所述的甘露糖水溶液为 20%的右旋甘露糖醇注射液。

20 优选地，步骤（1）中的头孢罗膦与步骤（2）中的氨基酸的摩尔比为 1:1~10，优选为 1:1~5，最优选为 1:1。

优选地，步骤（3）中，析晶温度为 0~50℃，优选为 10~30℃，最优选为 25℃；析晶状态可以是静置的，也可以是搅拌进行的；步骤（3）中加入乙酸/水混合液与头孢罗膦的体积质量比（mL/g）为 1~20:1，优选为 2~10:1，最优选为 3~5:1。

25 优选地，步骤（4）中，干燥温度 0~50℃，优选为 10~30℃，最优选为 25℃；干燥可以在减压或常压下进行。

又一方面，本发明提供包含所述头孢罗膦氨基酸盐结晶的结晶组合物，其中，所述头孢罗膦氨基酸盐结晶占结晶组合物重量的 50%以上，较好为 80%以上，更好是 90%以上，最好是 95%以上。所述氨基酸为天冬氨酸或谷氨酸；优选地，所述天冬氨酸为 L-天冬氨酸和/或 D-天冬氨酸；所述谷氨酸为 L-谷氨酸和/或 D-谷氨酸。

30 再一方面，本发明提供了包含头孢罗膦氨基酸盐、头孢罗膦氨基酸盐的结晶或头孢罗

膦氨基酸盐结晶的结晶组合物的药物组合物，该药物组合物中包含治疗有效量的本发明所述头孢罗膦氨基酸盐、头孢罗膦氨基酸盐的结晶或头孢罗膦氨基酸盐的结晶的结晶组合物。本发明的药物组合物中可含有或不含有药学上可接受的辅料。此外，本发明的药物组合物可进一步包括一种或多种其他治疗剂。

5 另一方面，本发明提供了头孢罗膦氨基酸盐、头孢罗膦氨基酸盐的结晶、头孢罗膦氨基酸盐的结晶的结晶组合物、或其药物组合物在制备抗细菌感染药物中的应用。优选地，所述的抗细菌感染药物用于治疗社区获得性细菌性肺炎、急性细菌性皮肤和/或皮肤结构感染。

本发明还提供一种治疗细菌感染性疾病的方法，该方法包括给予个体有效量的本发明
10 头孢罗膦氨基酸盐、头孢罗膦氨基酸盐的结晶、头孢罗膦氨基酸盐结晶的结晶组合物、或其药物组合物。优选地，所述的细菌感染性疾病包括社区获得性细菌性肺炎、急性细菌性皮肤和/或皮肤结构感染。

附图说明

15 图 1 为实施例 1 制备的头孢罗膦 L-天冬氨酸盐的粉末 X-射线衍射图谱。

图 2 为实施例 8 制备的头孢罗膦 L-谷氨酸盐的粉末 X-射线衍射图谱。

具体实施方式

本发明通过以下实施例进行详细说明，它们仅仅是实施例，并不限制本发明，凡是基
20 于本发明所实现的技术，均属于本发明的范围。

实施例 1 头孢罗膦 L-天冬氨酸盐的制备

将 5.00g 头孢罗膦(7.3mmol)加入到 25ml 蒸馏水和 25ml 乙酸的混合液中，搅拌溶解。加入 0.97g L-天冬氨酸(7.3mmol)，搅拌均匀。室温下搅拌析晶，4h 后有固体析出；继续析晶 14h(过夜)；加入 15ml 蒸馏水和乙酸(1:1)的混合液，搅拌 2h。过滤所得沉淀，
25 用 15ml 蒸馏水和乙酸(1:1)的混合液洗涤滤饼 3 次，并用 10ml 蒸馏水洗涤 5 次。用 3A 分子筛作为干燥剂，将该结晶在减压下干燥，直到达到恒重。熔点：205℃(分解)。

产量：4.21g(收率：71%)。

IR(KBr) cm^{-1} : 1755, 1696, 1684, 1668, 1646, 1540, 1395, 1273, 1040。

实施例 1 所得头孢罗膦 L-天冬氨酸盐的使用 Cu K α 辐射的 X-射线粉末衍图谱如图 1
30 所示，图 1 中的特征峰的峰位置及强度下表所示：

编号	2 θ (度)	相对强度(I/I ₀)	编号	2 θ (度)	相对强度(I/I ₀)
1	6.91	15	10	21.04	66
2	9.58	17	11	21.73	100
3	11.62	34	12	23.30	84
4	12.28	26	13	25.56	46
5	13.95	19	14	26.19	40
6	16.39	32	15	28.21	53
7	17.46	41	16	31.13	45
8	19.10	80	17	37.26	30
9	19.94	61			

实施例 2 头孢罗膦 L-天冬氨酸盐的制备

将 5.00g 头孢罗膦 (7.3mmol) 加入到 25ml 5% 的葡萄糖注射液和 25ml 乙酸的混合液中, 搅拌溶解。加入 0.97g L-天冬氨酸 (7.3mmol), 搅拌均匀。室温下搅拌析晶 18h (过夜); 加入 15ml 蒸馏水和乙酸 (1:1) 的混合液, 搅拌均匀。过滤所得沉淀, 用 15ml 蒸馏水和乙酸 (1:1) 的混合液洗涤滤饼 3 次, 并用 10ml 蒸馏水洗涤 5 次。用 3A 分子筛作为干燥剂, 将该结晶在减压下干燥, 直到达到恒重。熔点: 205°C (分解)。

产量: 4.06g (收率: 68%)。

实施例 3 头孢罗膦 L-天冬氨酸盐的制备

以 20% 的右旋甘露糖醇注射液替代 5% 的葡萄糖注射液, 采用和实施例 2 相同的操作得到标题化合物。熔点: 205°C (分解)。

产量: 3.88g (收率: 65%)。

实施例 4 头孢罗膦 L-天冬氨酸盐的制备

将 5.00g 头孢罗膦 (7.3mmol) 加入到 50ml 蒸馏水和 50ml 乙酸的混合液中, 搅拌溶解。加入 0.97g L-天冬氨酸 (7.3mmol), 搅拌均匀。室温搅拌, 析晶 18h (过夜), 过滤所得沉淀, 用 15ml 蒸馏水和乙酸 (1:1) 的混合液洗涤滤饼 3 次, 并用 10ml 蒸馏水洗涤 5 次。用 3A 分子筛作为干燥剂, 将该结晶在减压下干燥, 直到达到恒重。熔点: 205°C (分解)。

产量: 3.10g (收率: 52%)。

实施例 5 头孢罗膦 L-天冬氨酸盐的制备

将 5.00g 头孢罗膦 (7.3mmol) 加入到 25ml 蒸馏水和 25ml 乙酸的混合液中, 搅拌溶解。加入 0.97g L-天冬氨酸 (7.3mmol), 搅拌均匀。0°C 静置析晶 18h (过夜); 加入 15ml 蒸馏水和乙酸 (1:1) 的混合液, 搅拌均匀。过滤所得沉淀, 用 15ml 蒸馏水和乙酸 (1:1) 的混合液洗涤滤饼 3 次, 并用 10ml 蒸馏水洗涤 5 次。用 3A 分子筛作为干燥剂, 将该结晶在减压下干燥, 直到达到恒重。熔点: 205°C (分解)。

产量：3.90g（收率：65%）。

实施例 6 头孢罗膦 L-天冬氨酸盐的制备

将 5.00g 头孢罗膦(7.3mmol)加入到 25ml 蒸馏水和 25ml 乙酸的混合液中，搅拌溶解。加入 0.97g L-天冬氨酸(7.3mmol)，搅拌均匀。室温下搅拌析晶 18h（过夜）；加入 15ml 蒸馏水和乙酸（1:1）的混合液，搅拌均匀，继续析晶 30h。过滤所得沉淀，用 15ml 蒸馏水和乙酸（1:1）的混合液洗涤滤饼 3 次，并用 10ml 蒸馏水洗涤 5 次。用 3A 分子筛作为干燥剂，将该结晶在减压下干燥，直到达到恒重。熔点：205℃（分解）。

产量：4.48g（收率：75%）。

实施例 7 头孢罗膦 D-天冬氨酸盐的制备

将 5.0g 头孢罗膦加入到 25ml 蒸馏水和 25ml 乙酸的混合液中，搅拌溶解。加入 0.93g D-天冬氨酸，搅拌均匀。室温下搅拌析晶 18h（过夜）；加入 15ml 蒸馏水和乙酸（1:1）的混合液，搅拌均匀，继续析晶 32h。过滤所得沉淀，用 15ml 蒸馏水和乙酸（1:1）的混合液洗涤滤饼，并用 10ml 蒸馏水洗涤。用 3A 分子筛作为干燥剂，将该结晶在减压下干燥，直到达到恒重。

产量：3.9g（收率：66%）。

参考例 1 头孢罗膦乙酸盐的制备

头孢罗膦乙酸盐根据 CN1462275A 实施例 1 制备。将 100mg 头孢罗膦(0.151mmol)悬浮在 0.5ml 注射用蒸馏水和 0.5ml 乙酸的混合液中，通过超声作用溶解，将该溶液在室温下放置过夜；用刮勺研磨沉淀的晶体，过滤收集。将该晶体用 1.2ml 注射用蒸馏水洗涤，使用 3A 分子筛作为干燥剂，将该结晶在减压下干燥，直到达到恒重，得到晶种头孢罗膦乙酸盐。

产量 79mg(收率：73%)。

实施例 8 头孢罗膦 L-谷氨酸盐的制备

将 5.00g 头孢罗膦(7.3mmol)加入到 25ml 蒸馏水和 25ml 乙酸的混合液中，搅拌溶解。加入 1.07g L-谷氨酸(7.3mmol)，搅拌均匀。室温下搅拌析晶 18h（过夜）；加入 15ml 蒸馏水和乙酸（1:1）的混合液，搅拌 2h。过滤所得沉淀，用 15ml 蒸馏水和乙酸（1:1）的混合液洗涤滤饼 3 次，并用 10ml 蒸馏水洗涤 5 次。用 3A 分子筛作为干燥剂，将该结晶在减压下干燥，直到达到恒重。熔点：205℃（分解）。

产量：3.52g（收率：58%）。

IR (KBr) cm^{-1} : 1755, 1689, 1668, 1640, 1538, 1274, 1040。

实施例 8 所得头孢罗膦 L-谷氨酸盐的使用 Cu K α 辐射的 X-射线粉末衍图谱如图 2 所示, 图 2 中的特征峰的峰位置及强度如下表所示:

编号	2 θ (度)	相对强度(I/I ₀)	编号	2 θ (度)	相对强度(I/I ₀)
1	7.11	10	12	23.31	59
2	9.75	11	13	23.94	52
3	10.43	9	14	25.78	79
4	11.76	20	15	26.31	61
5	12.37	17	16	27.84	29
6	13.92	18	17	30.12	38
7	16.53	23	18	31.18	74
8	19.22	54	19	33.91	37
9	20.15	65	20	34.91	22
10	21.59	100	21	35.79	34
11	22.20	97			

实施例 9 头孢罗膦 D-谷氨酸盐的制备

将 5.00g 头孢罗膦加入到 25ml 蒸馏水和 25ml 乙酸的混合液中, 搅拌溶解。加入 1.1g D-谷氨酸, 搅拌均匀。室温下搅拌析晶 18h (过夜); 加入 15ml 蒸馏水和乙酸 (1:1) 的混合液, 搅拌 2h。过滤所得沉淀, 用 15ml 蒸馏水和乙酸 (1:1) 的混合液洗涤滤饼, 并用 10ml 蒸馏水洗涤次。用 3A 分子筛作为干燥剂, 将该结晶在减压下干燥, 直到达到恒重。

产量: 3.40g (收率: 56%)。

稳定性实验

参照《中华人民共和国药典》2010 版二部附录 XIX C 原料药与药物制剂稳定性实验指导原则, 考察参考例 1 制备得到的头孢罗膦乙酸盐、实施例 1 制备得到的头孢罗膦 L-天冬氨酸盐、实施例 8 制备得到的头孢罗膦 L-谷氨酸盐分别在室温、60°C 的稳定性。其中 60°C 下的稳定性考察实验进行 10 天, 分别在第 0 天、第 5 天、第 10 天取样采用 HPLC 测试其总杂; 室温下的稳定性考察实验进行 2 个月, 分别在第 1 个月、第 2 个月取样采用 HPLC 测试其总杂。

其中 HPLC 检测条件如下:

色谱柱: Thermo BDS C18 (5 μ m, 4.6mm $\times$ 250mm); 流动相 A: 0.05% H₃PO₄ 水溶液; 流动相 B: 乙腈; 线性梯度洗脱, 程序如下:

时间 (min)	流动相 A (%)	流动相 B (%)
0	95	5
40	20	80
41	95	5
50	95	5

检测波长: 242nm 检测; 流速: 1.0ml/min; 柱温: 25°C; 进样量: 10 μ l; 溶剂: 水 (pH6.5)

-乙腈（4:1）。

供试品溶液的配制：取供试品，精密称取适量，加溶剂溶解并稀释制成 1mg/mL 的溶液作为供试品溶液。

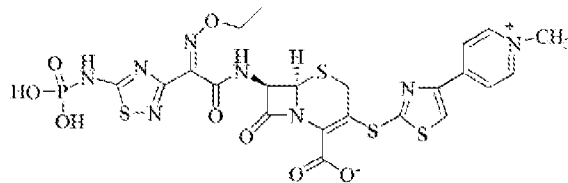
测试结果如下表所示。

序号	样品名称	总杂%（60°C）			总杂%（室温）	
		0 天	5 天	10 天	1 月	2 月
1	头孢罗膦乙酸盐	0.79	1.27	1.74	0.93	1.01
2	头孢罗膦 L-天冬氨酸盐	0.78	1.08	1.31	0.84	0.88
3	头孢罗膦 L-谷氨酸盐	0.81	1.15	1.44	0.88	0.95

- 5 结果显示头孢罗膦 L-天冬氨酸盐、头孢罗膦 L-谷氨酸盐具有比头孢罗膦乙酸盐更好的稳定性，并且头孢罗膦 L-天冬氨酸盐的稳定性较头孢罗膦 L-谷氨酸盐更佳。

权利要求书

1、头孢罗磷氨基酸盐，其中，所述头孢罗磷如式 I 所示，所述氨基酸为天冬氨酸或谷氨酸；



式 I。

2、根据权利要求1所述的头孢罗磷氨基酸盐，其中，所述天冬氨酸为L-天冬氨酸和/或D-天冬氨酸。

3、根据权利要求1所述的头孢罗磷氨基酸盐，其中，所述谷氨酸为L-谷氨酸和/或D-谷氨酸。

4、权利要求1或2所述的头孢罗膦氨基酸盐的结晶，该结晶为头孢罗膦天冬氨酸盐的结晶，优选地，该结晶为头孢罗膦L-天冬氨酸盐的结晶，其中，使用Cu K α 辐射的X-射线粉末衍射图谱的特征为：在2 θ 值为17.46 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、19.10 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、19.94 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、21.04 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、21.73 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、23.30 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、28.21 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、31.13 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 处对应特征衍射峰。

5、根据权利要求4所述的头孢罗膦氨基酸盐的结晶，其中，使用Cu K α 辐射的X-射线粉末衍射图谱的特征为：在2 θ 值为9.58 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、11.62 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、13.95 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、16.39 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、17.46 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、19.10 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、19.94 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、21.04 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、21.73 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、23.30 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、28.21 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、31.13 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 处对应应有特征衍射峰。

6、根据权利要求4所述的头孢罗膦氨基酸盐的结晶，其中，使用Cu K α 辐射的X-射线粉末衍射图谱的特征为：在2 θ 值为6.91 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、9.58 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、11.62 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、12.28 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、13.95 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、16.39 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、17.46 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、19.10 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、19.94 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、21.04 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、21.73 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、23.30 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、25.56 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、26.19 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、28.21 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、31.13 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、37.26 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 处对应有特征衍射峰。

7、根据权利要求4所述的头孢罗膦氨基酸盐的结晶，其中，

编号	2θ(度)	相对强度(I/I ₀)	编号	2θ(度)	相对强度(I/I ₀)
1	6.91	15	10	21.04	66
2	9.58	17	11	21.73	100
3	11.62	34	12	23.30	84
4	12.28	26	13	25.56	46
5	13.95	19	14	26.19	40
6	16.39	32	15	28.21	53
7	17.46	41	16	31.13	45
8	19.10	80	17	37.26	30
9	19.94	61			

使用Cu K α 辐射的X-射线粉末衍射图谱以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射图谱在上表位置具有特征衍射峰及相对强度。

8、根据权利要求4所述的头孢罗磷氨基酸盐的结晶，其中，使用Cu K α 辐射的X-射线粉末衍图谱如图1所示。

5 9、权利要求1或3所述的头孢罗磷氨基酸盐的结晶，该结晶为头孢罗磷谷氨酸盐的结晶，优选地，该结晶为头孢罗磷L-谷氨酸盐的结晶，其中，使用Cu K α 辐射的X-射线粉末衍射图谱的特征为：在2 θ 值为20.15 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、21.59 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、22.20 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、25.78 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、26.31 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、31.18 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 处对应应有特征衍射峰。

10 10、根据权利要求9所述的头孢罗磷氨基酸盐的结晶，其中，使用Cu K α 辐射的X-射线粉末衍射图谱的特征为：在2 θ 值为19.22 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、20.15 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、21.59 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、22.20 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、23.31 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、23.94 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、25.78 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、26.31 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、30.12 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、31.18 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、33.91 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、35.79 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 处对应应有特征衍射峰。

15 11、根据权利要求9所述的头孢罗磷氨基酸盐的结晶，其中，使用Cu K α 辐射的X-射线粉末衍射图谱的特征为：在2 θ 值为7.11 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、9.75 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、10.43 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、11.76 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、12.37 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、13.92 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、16.53 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、19.22 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、20.15 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、21.59 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、22.20 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、23.31 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、23.94 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、25.78 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、26.31 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、27.84 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、30.12 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、31.18 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、33.91 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、34.91 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、35.79 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 处对应应有特征衍射峰。

12、根据权利要求9所述的头孢罗磷氨基酸盐的结晶，其中，

编号	2 θ (度)	相对强度(I/I ₀)	编号	2 θ (度)	相对强度(I/I ₀)
1	7.11	10	12	23.31	59
2	9.75	11	13	23.94	52
3	10.43	9	14	25.78	79
4	11.76	20	15	26.31	61
5	12.37	17	16	27.84	29
6	13.92	18	17	30.12	38
7	16.53	23	18	31.18	74
8	19.22	54	19	33.91	37
9	20.15	65	20	34.91	22
10	21.59	100	21	35.79	34
11	22.20	97			

20 使用Cu K α 辐射的X-射线粉末衍射图谱以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射图谱在上表位置具有特征衍射峰及相对强度。

13、根据权利要求9所述的头孢罗磷氨基酸盐的结晶，其中，使用Cu K α 辐射的X-射线粉末衍图谱如图2所示。

14、头孢罗膦氨基酸盐或其结晶的制备方法，该方法包括步骤：

- (1) 在乙酸/水混合溶液中，加入氨基酸，形成包含头孢罗膦和氨基酸的溶液；
- (2) 析出固体，可选地加入乙酸/水混合液；
- (3) 分离所析出的固体；可选地，将分离的固体进行干燥；

5 其中，所述氨基酸为天冬氨酸或谷氨酸；所述天冬氨酸为 L-天冬氨酸和/或 D-天冬氨酸；所述谷氨酸为 L-谷氨酸和/或 D-谷氨酸。

15、根据权利要求 14 所述的方法，该方法包括步骤：

- (1) 将头孢罗膦加入到乙酸/水混合溶液中，搅拌溶解；
- (2) 加入氨基酸，搅拌均匀；
- 10 (3) 析晶，可选地加入乙酸/水混合液；
- (4) 过滤，干燥。

16、根据权利要求 14 或 15 所述的方法，其中：

乙酸/水混合溶液中乙酸与水的体积比为 1:0.1~10，优选为 1:0.5~5，最优选为 1:1；水包括蒸馏水、葡萄糖水溶液、甘露糖水溶液中的一种或几种；

15 头孢罗膦与氨基酸的摩尔比为 1:1~10，优选为 1:1~5，最优选为 1:1；

析晶温度为 0~50°C，优选为 10~30 °C，最优选为 25 °C；析晶状态是静置的或是搅拌进行的；加入乙酸/水混合液与头孢罗膦的体积质量比 (mL/g) 为 1~20:1，优选为 2~10:1，最优选为 3~5:1；

干燥温度 0~50°C，优选为 10~30°C，最优选为 25°C；干燥在减压或常压下进行。

20 17、结晶组合物，其包含权利要求 4~13 中任一项所述的头孢罗膦氨基酸盐的结晶，其中，头孢罗膦氨基酸盐的结晶占结晶组合物重量的 50%以上，较好为 80%以上，更好是 90%以上，最好是 95%以上。

18、药物组合物，其包含治疗有效量的权利要求 1~3 中任一项所述的头孢罗膦氨基酸盐、权利要求 4~13 中任一项所述的头孢罗膦氨基酸盐的结晶、权利要求 14~16 中任一项所述的方法制备得到的头孢罗膦氨基酸盐或权利要求 17 中所述的结晶组合物。

25 19、权利要求 1~3 中任一项所述的头孢罗膦氨基酸盐、权利要求 4~13 中任一项所述的头孢罗膦氨基酸盐的结晶、权利要求 14~16 中任一项所述的方法制备得到的头孢罗膦氨基酸盐或权利要求 17 所述的结晶组合物在制备抗细菌感染药物中的应用；优选地，所述的抗细菌感染药物用于治疗社区获得性细菌性肺炎、急性细菌性皮肤和/或皮肤结构感染。

30 20、治疗细菌感染性疾病的方法，该方法包括给予个体有效量的权利要求 1~3 中任一

项所述的头孢罗磷氨基酸盐、权利要求 4~13 中任一项所述的头孢罗磷氨基酸盐的结晶、权利要求 14~16 中任一项所述的方法制备得到的头孢罗磷氨基酸盐或权利要求 17 所述的结晶组合物；优选地，所述的细菌感染性疾病包括社区获得性细菌性肺炎、急性细菌性皮肤和/或皮肤结构感染。

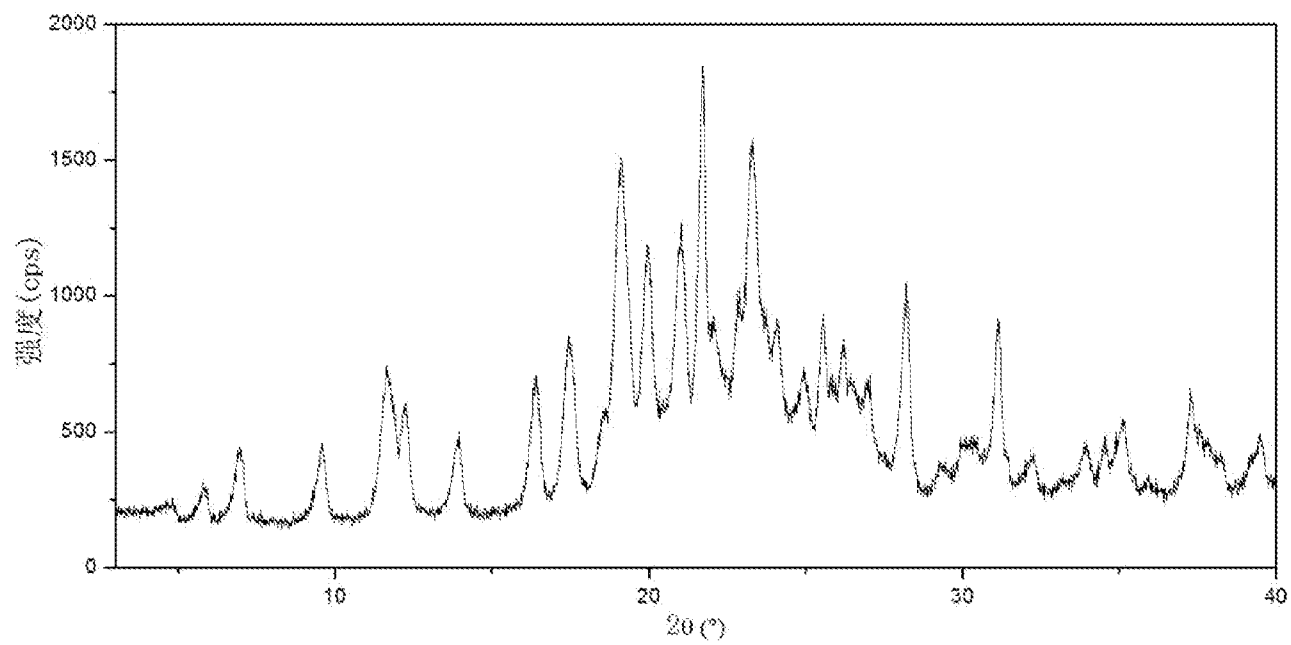


图 1

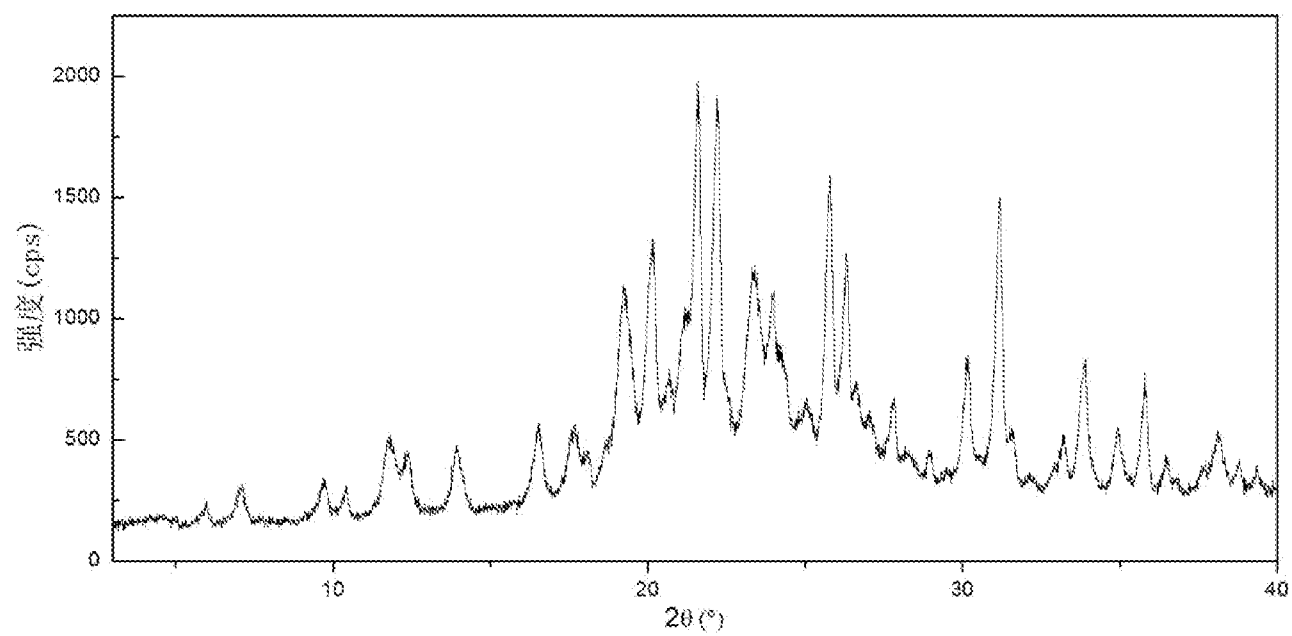


图 2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2015/083860

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07F 9/6561 (2006.01) i; C07C 229/24 (2006.01) i; C07C 227/14 (2006.01) i; C07C 227/42 (2006.01) i; A61K 31/675 (2006.01) i;
A61P 31/04 (2006.01) i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07F 9; C07C 229; C07C 227; A61K 31; A61P 31

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

DWPI, SIPOABS, CNABS, CPRSABS, CNKI, CAPLUS (STN): CHIA TAI TIANQIN; XU, Wenwei; ZHANG, Aiming; ZHANG, Xiquan; GAN, Zongjie; nicotinamide, mesylate, crystal, apatinib, pyridinecarboxamide, pyridinium, pyridinyl, pyridine, thiadiazol, thiazolyl, amino acid, aminophenol, aspartic, glutamic, [402741-13-3], [229016-73-3]

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 101868240 A (ASTRAZENECA AB), 20 October 2010 (20.10.2010), claims 1-52, and description, pages 14, embodiments 4-6	1-3, 14-16, 18-19
X	CN 1462275 A (TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED), 17 December 2003 (17.12.2003), claims 1-16, and description, page 6, embodiments 1-5	1-3, 14-16, 18-19
A	CN 101868240 A (ASTRAZENECA AB), 20 October 2010 (20.10.2010), the whole document	4-13, 17
A	CN 1462275 A (TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED), 17 December 2003 (17.12.2003), the whole document	4-13, 17

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date	“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	“&” document member of the same patent family
“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 22 September 2015 (22.09.2015)	Date of mailing of the international search report 19 October 2015 (19.10.2015)
Name and mailing address of the ISA/CN: State Intellectual Property Office of the P. R. China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088, China Facsimile No.: (86-10) 62019451	Authorized officer CHANG, Xiaoyu Telephone No.: (86-10) 62084403

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2015/083860

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:20
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
[1] Claim 20 relates to a method for treating a disease, and does not comply with the provisions of PCT Rule 39.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2015/083860

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 101868240 A	20 October 2010	CN 103919720 A AU 2008302201 A1 WO 2009039324 A1 US 2009082326 A1 RU 2537237 C2 JP 2010540448 A EP 2200618 A4 CA 2700263 A1 KR 20100075942 A RU 2010115268 A US 2015196572 A1 EP 2200618 A1 CN 102935065 A MX 2010003112 A US 2012010180 A1	16 July 2014 26 March 2009 26 March 2009 26 March 2009 27 December 2014 24 December 2010 03 November 2010 26 March 2009 05 July 2010 27 October 2011 16 July 2015 30 June 2010 20 February 2013 11 August 2010 12 January 2012
CN 1462275 A	17 December 2003	AT 431827 T EP 1310502 A4 WO 0214333 A1 AU 7775301 A CA 2418614 C CY 1109313 T1 KR 100826487 B1 PT 1310502 E KR 20030022891 A DK 1310502 T3 CA 2418614 A1 EP 1310502 B1 CN 1189471 C US 2005176697 A1 US 6906055 B2 US 2004023943 A1 US 7419973 B2 ES 2323759 T3 EP 2020416 A1 DE 60138760 D1 EP 1310502 A1	15 June 2009 01 August 2007 21 February 2002 25 February 2002 10 June 2008 02 July 2014 02 May 2008 31 July 2009 17 March 2003 07 September 2009 04 February 2003 20 May 2009 16 February 2005 11 August 2005 14 June 2005 05 February 2004 02 September 2008 24 July 2009 04 February 2009 02 July 2009 14 May 2003

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2015/083860

A. 主题的分类

C07F 9/6561(2006.01)i; C07C 229/24(2006.01)i; C07C 227/14(2006.01)i; C07C 227/42(2006.01)i; A61K 31/675(2006.01)i; A61P 31/04(2006.01)i

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

C07F9; C07C229; C07C227; A61K31; A61P31

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))

DWPI, SIPOABS, CNABS, CPRSABS, CNKI, CAPLUS (STN), 正大天晴, 徐文卫, 张爱明, 张喜全, 甘宗捷, 烟酰胺, 甲磺酸盐, 晶体, 阿帕替尼, 吡啶甲酰胺, pyridinium, pyridinyl, pyridine, thiadiazol, thiazolyl, amino acid, aminophenol, aspartic, glutamic, [402741-13-3], [229016-73-3]

C. 相关文件

类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
X	CN 101868240 A (阿斯利康瑞典有限公司) 2010年 10月 20日 (2010 - 10 - 20) 权利要求1-52, 说明书第14页, 实施例4-6	1-3, 14-16, 18-19
X	CN 1462275 A (武田药品工业株式会社) 2003年 12月 17日 (2003 - 12 - 17) 权利要求1-16, 说明书第6页, 实施例1-5	1-3, 14-16, 18-19
A	CN 101868240 A (阿斯利康瑞典有限公司) 2010年 10月 20日 (2010 - 10 - 20) 全文	4-13, 17
A	CN 1462275 A (武田药品工业株式会社) 2003年 12月 17日 (2003 - 12 - 17) 全文	4-13, 17

☐ 其余文件在C栏的续页中列出。☒ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型:

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件 (如具体说明的)

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件

“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性

“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性

“&” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期

2015年 9月 22日

国际检索报告邮寄日期

2015年 10月 19日

ISA/CN的名称和邮寄地址

中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN)
北京市海淀区蓟门桥西土城路6号
100088 中国

传真号 (86-10)62019451

授权官员

常晓屿

电话号码 (86-10)62084403

第II栏 某些权利要求被认为是不能检索的意见(续第1页第2项)

根据条约第17条(2)(a)，对某些权利要求未做国际检索报告的理由如下：

1. ☒ 权利要求： 20
因为它们涉及不要求本单位进行检索的主题，即：
[1] 权利要求20涉及治疗疾病的方法，不满足PCT细则第39条的规定。
2. ☐ 权利要求：
因为它们涉及国际申请中不符合规定的要求的部分，以致不能进行任何有意义的国际检索， 具体地说：
3. ☐ 权利要求：
因为它们是从属权利要求，并且没有按照细则6.4(a)第2句和第3句的要求撰写。

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2015/083860

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
CN	101868240	A	2010年 10月 20日	CN	103919720	A	2014年 7月 16日
				AU	2008302201	A1	2009年 3月 26日
				WO	2009039324	A1	2009年 3月 26日
				US	2009082326	A1	2009年 3月 26日
				RU	2537237	C2	2014年 12月 27日
				JP	2010540448	A	2010年 12月 24日
				EP	2200618	A4	2010年 11月 3日
				CA	2700263	A1	2009年 3月 26日
				KR	20100075942	A	2010年 7月 5日
				RU	2010115268	A	2011年 10月 27日
				US	2015196572	A1	2015年 7月 16日
				EP	2200618	A1	2010年 6月 30日
				CN	102935065	A	2013年 2月 20日
				MX	2010003112	A	2010年 8月 11日
				US	2012010180	A1	2012年 1月 12日
CN	1462275	A	2003年 12月 17日	AT	431827	T	2009年 6月 15日
				EP	1310502	A4	2007年 8月 1日
				WO	0214333	A1	2002年 2月 21日
				AU	7775301	A	2002年 2月 25日
				CA	2418614	C	2008年 6月 10日
				CY	1109313	T1	2014年 7月 2日
				KR	100826487	B1	2008年 5月 2日
				PT	1310502	E	2009年 7月 31日
				KR	20030022891	A	2003年 3月 17日
				DK	1310502	T3	2009年 9月 7日
				CA	2418614	A1	2003年 2月 4日
				EP	1310502	B1	2009年 5月 20日
				CN	1189471	C	2005年 2月 16日
				US	2005176697	A1	2005年 8月 11日
				US	6906055	B2	2005年 6月 14日
				US	2004023943	A1	2004年 2月 5日
				US	7419973	B2	2008年 9月 2日
				ES	2323759	T3	2009年 7月 24日
				EP	2020416	A1	2009年 2月 4日
				DE	60138760	D1	2009年 7月 2日
				EP	1310502	A1	2003年 5月 14日

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2009年7月)