

PATENTOVÝ SPIS

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2004-883**
(22) Přihlášeno: **02.02.1998**
(30) Právo přednosti: **05.02.1997** US 60/037385
24.03.1997 GB 9706046
08.04.1997 US 60/042807
07.05.1997 GB 9709348
(40) Zveřejněno: **16.02.2000**
(Věstník č. 2/2000)
(47) Uděleno: **30.10.2013**
(24) Oznámení o udělení ve Věstníku: **11.12.2013**
(Věstník č. 50/2013)
(86) PCT číslo: **PCT/US1998/001999**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 1998/033782**

(11) Číslo dokumentu:

304 186

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.:
C07D 265/18 (2006.01)
A61K 31/536 (2006.01)
A61P 31/18 (2006.01)

(56) Relevantní dokumenty:

WO 95/20389; EP 0 582 455; WO 96/37457; WO 96/22955.
Thompson A.S. et al.: Tetrahedron Letters 1995, 36 (49), str. 8937-8940.

(73) Majitel patentu:

Merck Sharp & Dohme Corp., Rahway 07065, NJ, US

(72) Původce:

Clarke William, Rahway, NJ, US
Crocker Louis S., Rahway, NJ, US
Kukura Joseph L., Rahway, NJ, US
Thompson Andrew, Rahway, NJ, US
Stelmach Christine, Rahway, NJ, US
Young Steven, Rahway, NJ, US

(74) Zástupce:

KOREJZOVÁ & SPOL., v.o.s., JUDr. Zdeňka
Korejzová, advokátka, Korunní 810/104 E, Praha 10,
10100

(54) Název vynálezu:

**Krystalická forma I inhibitoru na bázi
benzoxazinu a způsob její výroby**

(57) Anotace:

Řešení se týká krystalické formy I (-)-6-chlor-4-cyklopropylethynyl-4-trifluormethyl-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazin-2-onu s charakteristickými difrakčními maximy a krystalografickými mezivířnými D-vzdálenostmi, způsobu její přípravy, který spočívá v krystalizaci ze systému rozpouštědla a antirozpoštědla, v izolaci krystalické formy II a v jejím převedení na formu I sušením.

CZ 304186 B6

Krystalická forma I inhibitoru na bázi benzoxazinu a způsob její výrobyOblast techniky

Vynález se týká krystalické formy I sloučeniny (–)-6-chlor-4-cyklopropylethynyl-4-trifluormethyl-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazin-2-onu, získané krystalizací za použití antirozpouštědla.

Dosavadní stav techniky

Syntéza inhibitoru reversní transkriptázy (RTI), (–)-6-chlor-4-cyklopropylethynyl-4-trifluormethyl-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazin-2-onu, známého rovněž jako DMP-266 či efavirenz, byla popsána v patentu US 5 519 021, vydaném 21. 5. 1996 a v odpovídající PCT mezinárodní patentové přihlášce WO 95/20 389, zveřejněné 3. 8. 1995. Nadto byly krystalizační postup a asymetrická syntéza evantiomerního benzoxazinonu vysoce enantioselektivní acetyslidovou adicí popsány Thompsonem se spoluautory v Tetrahedron Letters 36, 937–940, 1995, stejně jako v PCT publikaci WO 96/37 457, zveřejněné 28. 11. 1996. Výše uvedený nikoli nukleosidový inhibitor reverzní transkriptázy, DMP-266 neboli efavirenz, se používá k léčbě infekcí vyvolaných virem lidské imunodeficiency, HIV, a to včetně AIDS. Krystalická forma I látky efavirenz je aktivní složkou na trhu dostupného léčiva Stocrin®.

Benzoxazinonová sloučenina byla dříve krystalizována ze systému rozpouštědel heptan-tetrahydrofuran (THF). Krystalizační postup vyžadoval použití vysokých teplot (přibližně 90 °C) k rozpuštění konečného produktu. Krystaly se formovaly vytvářením krystalizačních zárodků během procesu ochlazování. Vytvořené krystaly měly Formu II a byly převáděny na požadovanou Formu I za sušení ve vakuu při teplotě 90 °C. Taková krystalizace poskytovala minimální vyčištění a vytvořený materiál s nesoudržnými (nekonzistentními) fyzikálními vlastnostmi. Konečný produkt v podobě kašovitě směsi bylo extrémně obtížné míchat vzhledem k jeho vysoké viskozitě a heterogenní povaze a obtížná byla rovněž celková manipulace s tímto produktem.

Přehled obrázků na výkresech

Obrázek 1 znázorňuje technologické schéma postupu krystalizace s řízeným přidáváním antirozpouštědla.

Obrázek 2 znázorňuje technologické schéma postupu koncové krystalizace.

Obrázek 3 znázorňuje rentgenogram Formy I (–)-6-chlor-4-cyklopropylethynyl-4-trifluormethyl-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazin-2-onu.

Obrázek 4 znázorňuje rentgenogram Formy II (–)-6-chlor-4-cyklopropylethynyl-4-trifluormethyl-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazin-2-onu.

Obrázek 5 znázorňuje rentgenogram Formy III (–)-6-chlor-4-cyklopropylethynyl-4-trifluormethyl-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazin-2-onu.

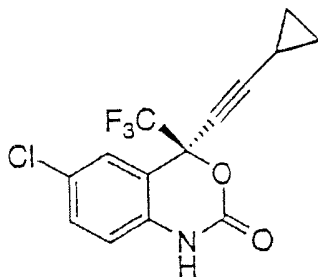
Obrázek 6 znázorňuje křivku diferenční skanovací kalorimetrie pro Formu III (–)-6-chlor-4-cyklopropylethynyl-4-trifluormethyl-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazin-2-onu.

Obrázek 7 znázorňuje termogravimetrickou (TG) analýzu pro Formu III (–)-6-chlor-4-cyklopropylethynyl-4-trifluormethyl-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazin-2-onu.

Podstata vynálezu

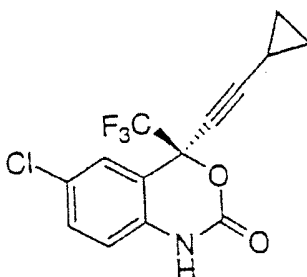
5 Tento vynález se týká krystalické formy I (–)-6-chlor-4-cyklopropylethynyl-4-trifluormethyl-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazin-2-onu, získané krystalizací ze systému rozpouštědla a antirozpouštědla. Požadovaná konečná krystalická forma, Forma I, může být vyráběna za použití methanolu nebo ethanolu. Forma II je izolována z 2-propanolu a může být převedena na požadovanou krystalickou formu při tak nízkých teplotách sušení, jako je 40 °C.

10 Benzoxazinonová sloučenina o strukturním vzorci



15 je připravena v krystalické formě postupem, který zahrnuje použití rozpouštědla k rozpuštění této sloučeniny, po němž následuje přidání antirozpouštědla k iniciaci krystalizace.

Krystalizace benzoxazinonové sloučeniny o strukturním vzorci



20

zahrnuje kroky, v nichž:

- (1) se benzoxazinonová sloučenina rozpustí v rozpouštědle v poměru 3,0 až 10,0 ml rozpouštědla na 1 g této sloučeniny;
- (2) roztok benzoxazinonové sloučeniny se zfiltruje k odstranění jakékoli látky ve formě částic;
- 25 (3) k míchanému roztoku se v průběhu 30 minut až 1 hodiny přidává při teplotě místnosti antirozpouštědlo pro dosažení bodu nasycení roztoku s obsahem benzoxazinonové sloučeniny;
- (4) k uvedenému roztoku se přidají zárodečná zrna benzoxazinonové sloučeniny v množství 2 až 10 hmotnostních % pro vytvoření kašovitě směsi;
- (5) kašovitá směs se rozele ke snížení hustoty této kašovitě směsi;
- 30 (6) zbývající antirozpouštědlo se přidá k dosažení požadovaného složení rozpouštědla v hodnotě 30 až 50 objemových % a kašovitá směs se, pokud je to potřebné, během přidávání rozemílá;
- (7) kašovitá směs se pomalu ochlazuje na teplotu až 20 °C;
- (8) stárnutí se ponechá probíhat po dobu 2 až 16 hodin, dokud koncentrace supernatantu nedosáhne rovnováhy;
- 35 (9) kašovitá směs se rozele, pokud je to potřebné, ke snížení hustoty kašovitě směsi;
- (10) rozemletá kašovitá směs se zfiltruje k izolování vlhkého koláče krystalické sloučeniny;

(11) vlhký koláč se jednou promyje směsí konečného krystalizačního rozpouštědla v množství 1 až 2 objemů lože a poté se dvakrát promyje vodou za použití 5 až 10 ml vody na gram sloučeniny; a

5 (12) promytý vlhký koláč se vysouší při 40 až 90 °C ve vakuu po dobu 1 hodiny až 3 dnů, anebo dokud ztráta při vysoušení nedosáhne hodnoty menší než 0,5 hmotnostního %.

Řízená krystalizace z antirozpouštědla probíhá tak, jak bylo uvedeno výše, přičemž rozpouštědlo je definováno jako alkohol, kdy alkoholem je (C₁–C₆)–alkanol s rovným nebo větveným řetězcem. Upřednostňovaným ztěsňením rozpouštědel, vhodných k řízené krystalizaci z antirozpouštědla, je (C₁–C₆)–alkanol jako methanol, ethanol a 2–propanol. Upřednostňovaným alkoholem je 2–propanol.

Upřednostňovaným alkoholem je 2–propanol z důvodů, týkajících se získání konzistentních krystalických forem. I když rozpouštědlové systémy methanolu a ethanolu se ukázaly jako schopné vytvoření krystalické struktury v požadované Formě I, malé znečištění krystaly ve Formě III v krystalizační kašovitě směsi těchto systémů může přeměnit veškerou kašovitou směs na prostředí, obsahující výlučně krystaly ve formě III, které je pak poměrně obtížné přeměnit na strukturu s požadovanou Formou I. Bylo prokázáno, že kterákoli známá krystalická struktura této sloučeniny, umístěná v systému rozpouštědla tvořeného přibližně 25 až 35 % (obj./obj.) 2–propanolu a vody, rychle konvertuje na formu II krystalické struktury, která může během sušení snadno konvertovat na požadovanou Formu I krystalické struktury.

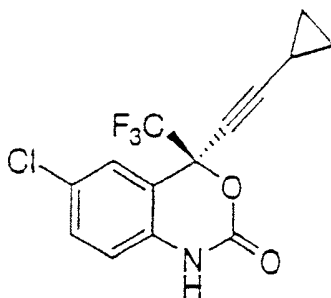
Antirozpouštědlo, zmíněné výše, je definováno jako rozpouštědlo, v němž má benzoxazinonová sloučenina omezenou rozpustnost. V tomto postupu je upřednostňovaným antirozpouštědlem voda.

Teplota roztoku dosahuje během přidání antirozpouštědla (Krok 3) přibližně 20 až 25 °C. Teplota kašovitě směsi dosahuje přibližně 5 až 20 °C a s výhodou se rovná asi 10 °C.

30 Teplota používaná během sušení promytého vlhkého koláče (Krok 12), se pohybuje v rozmezí přibližně 40 až 90 °C a s výhodou přibližně 40 až 60 °C.

Použitý systém rozpouštědla (rozpouštědla a antirozpouštědlo) se pohybuje v rozmezí přibližně od 30 do 50 % objemu rozpouštědla vůči objemu antirozpouštědla (objem/objem). Celkový objem systému rozpouštědla se pohybuje přibližně od 12 do 20 ml systému rozpouštědla na 1 gram sloučeniny. Poměr objemu rozpouštědla vůči objemu antirozpouštědla je pro zvolené systémy rozpouštědla následující: 1) systém rozpouštědla ethanol – voda má vůči vodě objemový poměr přibližně 30 až 40 % ethanolu; 2) systém rozpouštědla methanol – voda má vůči vodě objemový poměr přibližně 40 až 50 % methanolu; a 3) systém rozpouštědla 2–propanol – voda má vůči vodě objemový poměr přibližně 25 až 35 % 2–propanolu. Upřednostňovaným systémem rozpouštědla je systém 2–propanol – voda, použitý v objemovém poměru přibližně 30 % 2–propanolu a při celkovém objemu systému rozpouštědla přibližně 15 ml na 1 gram sloučeniny.

45 Benzoxazinonová sloučenina o strukturním vzorci



je připravena v krystalické formě postupem, který zahrnuje kroky, z nichž:

- (1) se rozmíchá 10 až 20 hmotnostních % konečného množství (–)-6-chlor-4-cyklopropylethynyl-4-trifluormethyl-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazin-2-onu v požadovaném objemovém poměru rozpouštědla a antirozpouštědla při přibližně teplotě 20 °C k vytvoření zbytku;
- (2) roztok rozpouštědla a (–)-6-chlor-4-cyklopropylethynyl-4-trifluormethyl-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazin-2-onu a antirozpouštědlo se současně přidávají v průběhu asi 6 hodin při konstantních rychlostech a za udržování objemového poměru rozpouštědla a antirozpouštědla;
- (3) kašovitá směs se během přidávání rozemílá ke snížení hustoty kašovité směsi;
- (4) kašovitá směs se během asi 3 hodin ochlazuje na přibližnou teplotu 10 °C a ponechá se stádnout, dokud koncentrace supernatantu nedosáhne rovnováhy;
- (5) rozemletá kašovitá směs se zfiltruje k izolování vlhkého koláče krystalické sloučeniny;
- (6) vlhký koláč se jednou promyje směsí konečného krystalizačního rozpouštědla v množství 1 až 2 objemů lože a poté se dvakrát promyje vodou za použití 5 až 10 ml vody na 1 gram sloučeniny; a
- (7) promytý vlhký koláč se vysouší při 40 až 90 °C ve vakuu po dobu 1 hodiny až 3 dnů, nebo dokud ztráta při vysoušení nedosáhne hodnoty menší než 0,5 hmotnostního %.

Koncová část krystalizace probíhá tak, jak bylo uvedeno výše, přičemž je rozpouštědla definováno jako acetonitril, dimethylacetamid, dimethylformamid nebo alkohol. Upřednostňovaným ztěsňením rozpouštědel, vhodných k řízení krystalizaci z antirozpouštědla, je alkohol, přičemž alkohol je definován jako (C₁–C₆)–alkohol, jako methanol, ethanol a 2–propanol. Upřednostňovaným alkoholem je 2–propanol.

Antirozpouštědlo, jak je uváděno výše, je definováno jako rozpouštědlo, v němž má látka omezenou rozpustnost. V postupu koncové krystalizace je upřednostňovaným antirozpouštědlem voda.

Způsob se provádí tak, jak byl uveden výše, přičemž teplota roztoku během přidavku antirozpouštědla činí asi 5 až 20 °C.

Během sušení promytého vlhkého koláče (Krok 12), se používá teplota v rozmezí přibližně od 40 do 90 °C a s výhodou přibližně od 40 do 60 °C.

Použitý systém rozpouštědla (rozpouštědlo a antirozpouštědlo) se pohybuje v rozmezí přibližně od 30 do 50 % objemu rozpouštědla vůči objemu antirozpouštědla (objem/objem). Celkový objem systému rozpouštědla se pohybuje přibližně od 12 do 20 ml systému rozpouštědla na 1 gram sloučeniny. Poměr objemu rozpouštědla vůči objemu antirozpouštědla je pro zvolené systémy rozpouštědla následující: 1) systém rozpouštědla ethanol – voda má vůči vodě objemový poměr přibližně 30 až 40 % ethanolu; 2) systém rozpouštědla methanol – voda má vůči vodě objemový poměr přibližně 40 až 50 % methanolu; a 3) systém rozpouštědla 2–propanol – voda má vůči vodě objemový poměr přibližně 25 až 35 % 2–propanolu. Upřednostňovaným systémem rozpouštědla je systém 2–propanol – voda, použitý v objemovém poměru přibližně 30 % 2–propanolu a při celkovém objemu systému rozpouštědla přibližně 15 ml na 1 gram sloučeniny.

Obrázky 3, 4 a 5 jsou rentgenogramy (XRPD, X-ray powder diffraction pattern) pro Formu I, II a III. Tyto rentgenogramy byly zaznamenány za použití automatizovaného rentgenového difraktometru APD 3720 s radiací mědi K alfa. Krystalové formy I a II (–)-6-chlor-4-cyklopropylethynyl-4-trifluormethyl-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazin-2-onu, charakterizované zaznamenanými rentgenogramy, měly následující klíčová difrakční maxima (píky) (2θ) s intenzitami (I/I_{max}, %) 10 nebo většími:

Forma I	Forma II	Forma III
6,0800	3,6375	7,2150
6,3900	6,3325	10,9675
10,3950	11,0725	13,7275
10,9875	12,7750	14,5325
12,2850	13,3275	16,7275
13,1900	14,2925	19,0675
14,1700	16,1200	19,6550
15,1925	16,8975	20,8250
16,9000	18,5025	21,7450
18,4375	19,1975	22,2825
19,2275	19,6025	22,8475
20,0925	20,6650	23,1750
21,2100	21,3250	23,8850
22,3600	22,6150	24,4900
23,0725	23,1775	24,9075
24,8900	24,4075	25,8200
25,9500	24,9650	27,0325
26,3575	26,0100	27,6050
27,2550	26,8550	29,2975
28,1150	27,6400	30,2600
28,5850	28,3675	30,7300
29,1325	29,1725	31,3125
29,5625	29,6325	33,3975
30,6850	30,5650	38,4325
32,3725	31,8950	39,2100
38,3125	33,8225	

- Kromě toho jsou tyto krystalické formy charakterizovány maximy s odlišnými D-vzdálenostmi. Forma I je charakterizována maximy s mezirovinnými D-vzdálenostmi (interval) 14,5; 8,5; 8,0; 7,2; 6,7; 6,2; 5,2; 4,6; 4,4; 4,2 a 3,6 angstromů. Forma II je charakterizována maximy s D-vzdálenostmi (interval) 24,3; 13,9; 8,0; 6,9; 6,6; 5,5; 4,6; 4,5; 4,3; 4,2; 3,9; 3,6; 3,4; 3,3 a 3,2 angstromů. Forma III je charakterizována maximy s D-vzdálenostmi (interval) 12,2; 8,1; 6,4; 6,1; 4,7; 4,3; 4,1; 4,0; 3,9; 3,8; 3,7; 3,6; 3,3; 3,2 a 3,0 angstromů. ($1\text{\AA} = 1 \cdot 10^{-10}\text{ m}$)

Výsledky termogravimetrické analýzy Formy III (Obrázek 7) ukazují, že zde nebyla pozorována významná ztráta hmotnosti v rozmezí mezi 43 a asi 137 °C. Tento výsledek svědčí pro bezvodou nebo nesolvatovanou krystalickou formu.

- Výsledky diferenční skanovací kalorimetrie (DSC), získané pro Formu III ukazují endothermní pokles (spotřebu tepla) s extrapolovanou počáteční teplotou 117 °C, teplotním minimem při

118 °C a entalpií 34 J.g⁻¹, s následným exotermním vzestupem (uvolněním tepla) s maximem při 120 °C a entalpií 23 J.g⁻¹. Pozorován byl také druhý endotermní pokles s extrapolovanou počáteční teplotou 138 °C, teplotním minimem 139 °C a entalpií 55 J.g⁻¹. První endotermní pokles je spojen s táním formy III, která následně krystalizuje během exotermního děje na Formu I. Druhý endotermní pokles je spojen s táním Formy I.

Vypracován byl i postup izolace konečného produktu, (-)-6-chlor-4-cyklopropylethynyl-4-trifluormethyl-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazin-2-onu, z roztoků obsahujících organické rozpouštědlo a vodu. V tomto postupu slouží voda jako antirozpouštědlo k vytvoření pevného produktu z materiálu, který je rozpuštěný v organické fázi. Konečné složení rozpouštědla je zvoleno k vzájemnému vyvážení ztráty výtěžku, schopnosti vyčištění a možnosti manipulace s kašovitou směsí.

V systémech methanolového rozpouštědla bylo v konečné kašovitě směsi přítomno přibližně 40 až 50 objemových % (obj./obj.) rozpouštědla vůči antirozpouštědlu (vodě). Systémy ethanolového rozpouštědla obsahovaly asi 30 až 40 objemových % rozpouštědla vůči antirozpouštědlu a systémy 2-propanolového rozpouštědla používaly přibližně 25 až 35 objemových % rozpouštědla vůči antirozpouštědlu. Celkové množství kapaliny (alkoholu a vody) se pohybovalo od 12 do 20 ml (na gram pevné látky). Krystalizace typicky probíhaly mezi 20 a 25 °C a některé kašovitě směsi byly před filtrací ochlazeny na 5 až 10 °C. Po filtraci se vlhký koláč promyl přibližně jedním objemem lože (přibližným objemem vlhkého koláče) směsí rozpouštědla pro konečnou krystalizaci. Poté byl vlhký koláč promyt nejméně dvěma těmito objemy deionizované (DI) vody.

Rychlost precipitace (srážení) produktu je řízena buď pomalým přidáváním vody k nasycenému systému s následným vložením vsádky zárodku (přidání antirozpouštědla), nebo současně přidáváním produktu v alkoholu a vody kontrolovanými rychlostmi ke kašovitě směsi již existujícího produktu (konecová krystalizace).

Při postupu s antirozpouštědlem (obrázek 1) se nejprve k roztoku organického rozpouštědla s obsahem produktu přidá během 0,5 až 2 hodin dostatek vody k nasycení systému konečným produktem. Poté se k systému přidá vsádka konečného produktu v pevné formě jako zárodek (2 až 10 % výchozího množství produktu). Zárodek by měl být ve Formě I (krystalická forma asociovaná se suchým konečným produktem) u ethanolových a methanolových systémů; u systémů 2-propanolu se používá zárodek ve formě II (krystalická forma vytvářená krystalizací z THF/heptanu). Výsledná kašovitá směs se ponechá stárnout 0,5 až 2 hodiny k vytvoření zárodečného lože. Pak se řízeným způsobem přidá v průběhu 2 až 4 hodin zbývající voda. Kašovitá směs se následně ponechá stárnout 2 až 20 hodin a během stárnutí se ochlazuje na požadovanou konečnou teplotu, přičemž je supernatantu umožněno dosáhnout rovnovážného stavu.

U koncového postupu (obrázek 2) se kašovitá směs ve směsi požadovaného konečného rozpouštědla míchá za přidávání produktu rozpuštěného v alkoholu a vody kontrolovanými relativními rychlostmi k udržení konstantního poměru rozpouštědla. Kašovitá směs (krystalická sloučenina v konečném požadovaném systému rozpouštědla) představuje často 10 až 20 % z produktu vzniklého v předchozím běhu. Celková vsádka se typicky provádí během 4 až 6 hodin při 20 až 25 °C. Kašovitá směs se pak několik hodin ponechá stárnout při požadované konečné teplotě, než je zfiltrována, aby supernatant mohl dosáhnout rovnovážného stavu. Po filtraci se vlhký koláč promyje přibližně jedním objemem lože směsí čistého alkoholu a vody, za dosažení podmínek konečné krystalizace. Poté se vlhký koláč promyje deionizovanou vodou v množství alespoň 2 objemů lože.

Další kontroly velikosti krystalů a viskozity kašovitě směsi se v případě kašovitě směsi s nadměrně dlouhými částicemi a/nebo s extrémně hustými konzistencemi dosahuje použitím za vlhka pracujícího mlýnu. Produkt totiž typicky vytváří tyčinkovité krystaly, rostoucí mnohem rychleji ve směru osy než v příčném (radiálním) směru. Je zřejmé, že odkaz na „hustotu“ se bude vztahovat k velikosti krystalů a konzistenci kašovitě směsi. Bylo prokázáno, že mlýn je schopen

redukovat délku dlouhých krystalů a vytvářet kašovitou směs z husté kašovité směsi, obsahující mnoho krystalových aglomerátů. V laboratorním množství může být celková kašovitá směs rozemleta, pokud je to žádoucí, vsádkovým způsobem. Ve větších množstvích může být za vlhka pracující mlýn použit na okružní smyčce, procházející kolem krystalizační nádoby. Přímá (in-line) měření velikosti částic a měření viskozity mohou být koordinována s řízením mlýnu. Bylo prokázáno, že způsobem vhodným k pozměnění velikosti a tvaru krystalů může být rovněž pozměňování teploty kašovité směsi v rozmezí od 5 do 50 °C.

Mezi rozpouštědla vhodná pro tento postup patří alkohol, acetonitril (pouze pro koncový postup), dimethylformamid (pouze pro koncový postup) a dimethylacetamid (pouze pro koncový postup). Upřednostňovaným rozpouštědlem je alkohol zvolený z methanolu, ethanolu či 2–propanolu.

Tento krystalizační postup je výhodnější než dřívější metody. Nynější metoda poskytuje krystalický produkt s konsistentními fyzikálními vlastnostmi, a to se schopností vytvářet požadovanou krystalickou formu produktu, nebo produkt, který je možné přeměnit na Formu I za mírných podmínek sušení (zahřívání na 40 až 60 °C. U krystalizací ze soustavy alkohol–voda bylo rovněž prokázáno odstranění některých nečistot, přenesených z chemické syntézy. Kašovitá směs konečného produktu je za použití předkládaného způsobu méně viskózní a více homogenní a snadněji se tedy mísí a lépe se s ní zachází.

Následující příklady jsou míněny jako dokreslující tento vynález. Tyto příklady jsou předloženy k doložení vynálezu příkladem a nejsou chápány jako omezení rozsahu vynálezu.

25 Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

30 Krystalizační proces s řízeným přidáváním antirozpouštědla

400 g výchozího materiálu DMP–266 se rozpustí v 2,400 l ethanolu (viz Obr. 1). Roztok se zfiltruje k odstranění cizorodého materiálu. Během 30 až 60 minut se k roztoku přidá 2,088 l deionizované (DI) vody. Poté se k roztoku přidá 20 g DMP–266 jako zárodečná zrna. Zárodečné lože se ponechá stárnout 1 hodinu. K promíchání kašovité směsi se s výhodou používají míchačky Intermig. Pokud je to žádoucí (při výskytu extrémně dlouhých krystalů nebo husté kašovité směsi), kašovitá směs se vlhka mele po dobu 15 až 60 sekund. Poté se v průběhu 4 až 6 hodin ke kašovité směsi přidá 1 512 litru DI vody. Pokud je to žádoucí (při výskytu extrémně dlouhých krystalů nebo husté kašovité směsi), během přidávání se kašovitá směs za vlhka mele po dobu 15 až 60 sekund. Kašovitá směs se ponechá stárnout 1 až 3 hodiny a poté se během 3 hodin ochladí na 10 °C. Kašovitá směs se pak ponechá stárnout 2 až 16 hodin, dokud koncentrace produktu v supernatantu nezůstává konstantní. Kašovitá směs se poté zfiltruje k izolování krystalického vlhkého koláče. Tem se pak promývá 40% ethanolem ve vodě v množství 1 až 2 objemů lože a následně dvakrát 2 l samotné DI vody. Promytý vlhký koláč se suší ve vakuu při 50 °C.

Příklad 2

50 Polospojité proces koncové krystalizace

400 g výchozího materiálu DMP–266 se rozpustí v 2,400 l ethanolu (viz Obr. 2). Koncová kašovitá směs je vytvořena rozmícháním 20 g DMP–266 v 0,3 l 40% (obj./obj.) ethanolu ve vodě. Rozpuštěná vsádka a 3,6 l DI vody se souběžně přidávají stálými rychlostmi do koncové kašovité směsi v průběhu 6 hodin k udržení stálého složení rozpouštědla v krystalizátoru. Během krystalizace se upřednostňuje použití míchaček Intermig. Během tohoto přidávání se kašovitá směs mele

za vlhka, pokud se délky krystalů stanou přílišnými, anebo se kašovitá směs stane příliš hustou. Kašovitá směs se pak v průběhu 3 hodin ochladí přibližně na 10 °C. Následně se ponechá stárnout 2 až 16 hodin, dokud koncentrace produktu v supernatantu nezůstává konstantní. Kašovitá směs se poté zfiltruje k izolování krystalického vlhkého koláče. Tem se pak promývá 40% ethanol
 5 nolem ve vodě v množství 1 až 2 objemů lože a následně dvakrát 2 l samotné DI vody. Promytý vlhký koláč se suší ve vakuu při 50 °C.

Příklad 3 až 8

10

Sloučenina DMP-266 může být krystalizována podle krystalizačních postupů popsaných výše v Příkladech 1 a 2, za použití rozpouštědel, uvedených v následující tabulce, v popisovaných množstvích.

př.	rozpuštědlo	ml rozp. na g DMP-266*	ml H ₂ O na g DMP-266*	postup s antiroz- puštědlem	koncový postup
3	acetonitril	3,6-8,0	7,2-14	-	X
4	dimethylacetamid	3,6-8,0	7,2-14	-	X
5	dimethylformamid	3,6-8,0	7,2-14	-	X
6	ethanol	3,6-8,0	7,2-14	X	X
7	methanol	4,8-10,0	5,4-12	X	X
8	2-propanol	3,0-7,0	7,8-15	X	X

15

* Souhrn množství rozpouštědla a vody by měl činit nejméně 12 ml/g. Běžně se upřednostňuje koncentrace 15 ml/g.

– metoda nefunguje

X metoda funguje

20

Příklad 9

25 Krystalizace DMP-266 z 30% 2-propanolu ve vodě za použití poměru 15 ml rozpouštědla na gram DMP-266 metodou řízeného přidávání antirozpouštědla v měřítku 400 g.

400 g výchozího materiálu D-266 se rozpustí v 1,8 l 2-propanolu. Roztok se zfiltruje k odstranění cizorodého materiálu. Během 30 až 60 minut se k roztoku přidá 1,95 l deionizované (DI) vody. Poté se k roztoku přidá 10 až 20 g DMP-266 jako zárodečná zrna (vlhký koláč Formy II).
 30 Zárodečné lože se ponechá stárnout 1 hodinu. K promíchání kašovitě směsi se s výhodou používají míchačky Intermig. Pokud je to žádoucí (při výskytu extrémně dlouhých krystalů nebo husté kašovitě směsi), kašovitá směs se za vlhka mele po dobu 15 až 60 sekund. 2,25 l DI vody se přidá ke kašovitě směsi v průběhu 4 až 6 hodin. Pokud je to žádoucí (při výskytu extrémně dlouhých krystalů nebo husté kašovitě směsi), během tohoto přidávání se kašovitá směs za vlhka
 35 mele po dobu 15 až 60 sekund. Kašovitá směs se pak ponechá stárnout 2 až 16 hodin, dokud koncentrace produktu v supernatantu nezůstává konstantní. Kašovitá směs se poté zfiltruje k izolování krystalického vlhkého koláče. Tem se pak promyje 30% 2-propanolem ve vodě v množství 1 až 2 objemů lože a následně dvakrát DI vodou v množství jednoho objemu lože. Promytý vlhký koláč se suší ve vakuu při 50 °C.

Příklad 10

Krystalizace DMP-266 z 30% 2-propanolu ve vodě za použití poměru 15 ml rozpouštědla na gram DMP-266 polospojitou metodou v měřítku 400 g.

5

400 g výchozího materiálu DMP-266 se rozpustí v 1,8 l 2-propanolu. Koncová kašovitá směs je vytvořena rozmícháním 20 g DMP-266 Formy II v 0,3 l 30% (obj./obj.) 2-propanolu ve vodě anebo zbylé části kašovité směsi z předchozí krystalizace v krystalizátoru. Rozpuštěná vsádka a 4,2 l DI vody se souběžně přidávají stálými rychlostmi ke koncové kašovité směsi v průběhu 6 hodin k udržení stálého složení rozpouštědla v krystalizátoru. Během krystalizace se upřednostňuje použití míchaček Intermig. Během tohoto přidávání se kašovitá směs mele za vlhka, pokud se délky krystalů stanou přílišnými, anebo se kašovitá směs stane příliš hustou. Kašovitá směs se pak ponechá stárnout 2 až 16 hodin, dokud koncentrace produktu v supernatantu nezůstává konstantní. Kašovitá směs se poté zfiltruje k izolování krystalického vlhkého koláče. Ten se pak promyje 30% 2-propanolem ve vodě v množství 1 až 2 objemu lože a následně dvakrát DI vodou v množství 1 objemu lože. Promytý vlhký koláč se suší ve vakuu při 50 °C.

20

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Forma I (–)-6-chlor-4-cyklopropylethynyl-4-trifluormethyl-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazin-2-onu, která je charakterizována tím, že její rentgenogram, zaznamenaný při radiaci mědi K alfa, má následující 2Θ difrakční maxima: 6,0800; 6,3900; 10,3950; 10,9875; 12,2850; 13,1900; 14,1700; 15,1925; 16,9000; 18,4375; 19,2275; 20,0925; 21,2100; 22,3600; 23,0725; 24,8900; 25,9500; 26,3575; 27,2550; 28,1150; 28,5850; 29,1325; 29,5625; 30,6850; 32,3725; 38,3125.

30

2. Forma I (–)-6-chlor-4-cyklopropylethynyl-4-trifluormethyl-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazin-2-onu podle nároku 1, která má krystalografické meziovinné D-vzdálenosti 14,5; 8,5; 8,0; 7,2; 6,7; 6,2; 5,2; 4,6; 4,4; 4,2 a 3,6 Å, kde $1\text{ Å} = 1 \cdot 10^{-10}\text{ m}$.

3. Způsob získání krystalové Formy I podle kteréhokoliv z nároků 1 a 2, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že zahrnuje kroky, v nichž se:

rozpustí (–)-6-chlor-4-cyklopropylethynyl-4-trifluormethyl-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazin-2-on v propanolu;

přidá se voda k dosažení objemového poměru rozpouštědla a antirozpouštědla, který se pohybuje od 25 do 35 % 2-propanolu vůči vodě, pro inicializaci krystalizace;

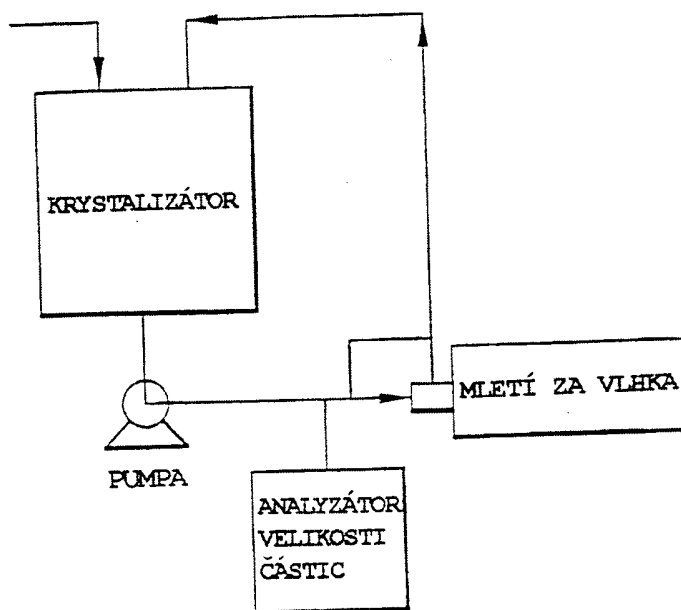
izoluje se krystalická Forma II; a

forma II se převede na Formu I vysušením.

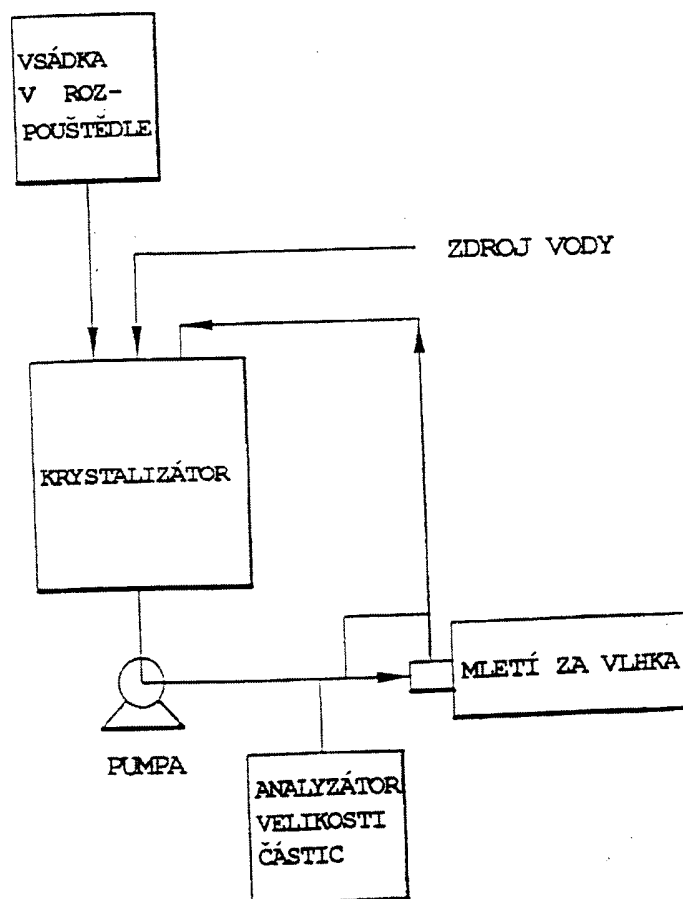
45

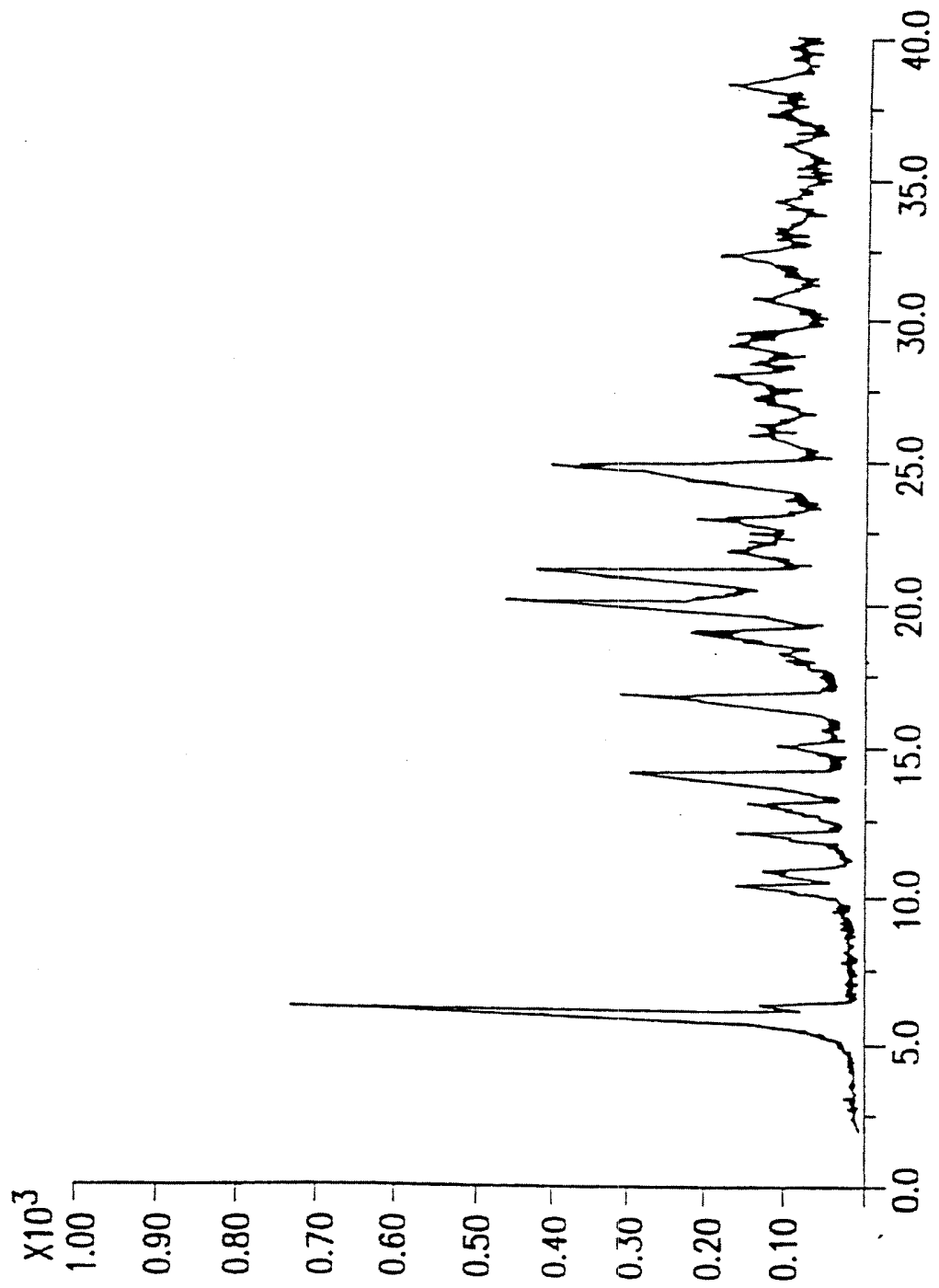
6 výkresů

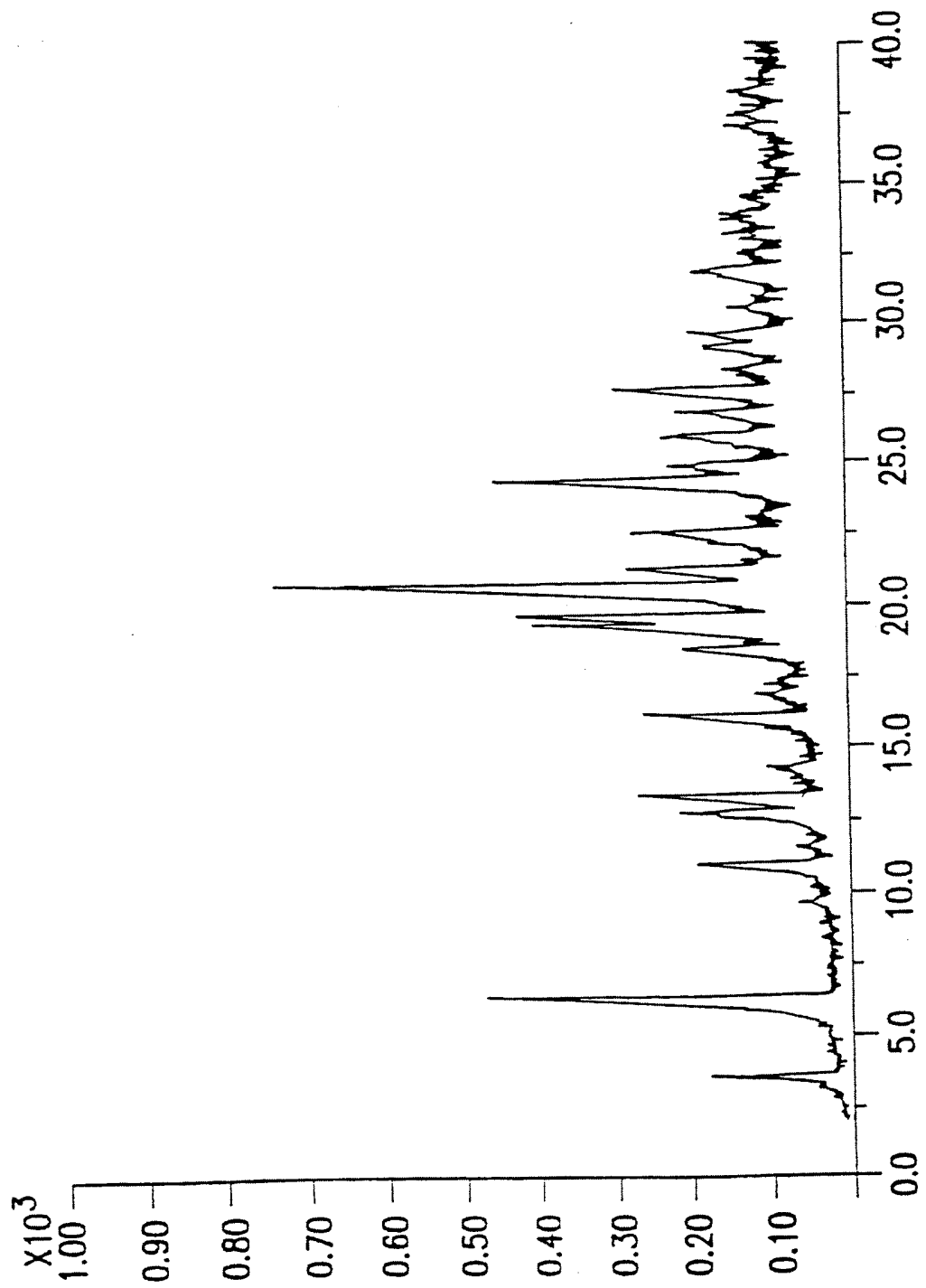
Obrázek 1

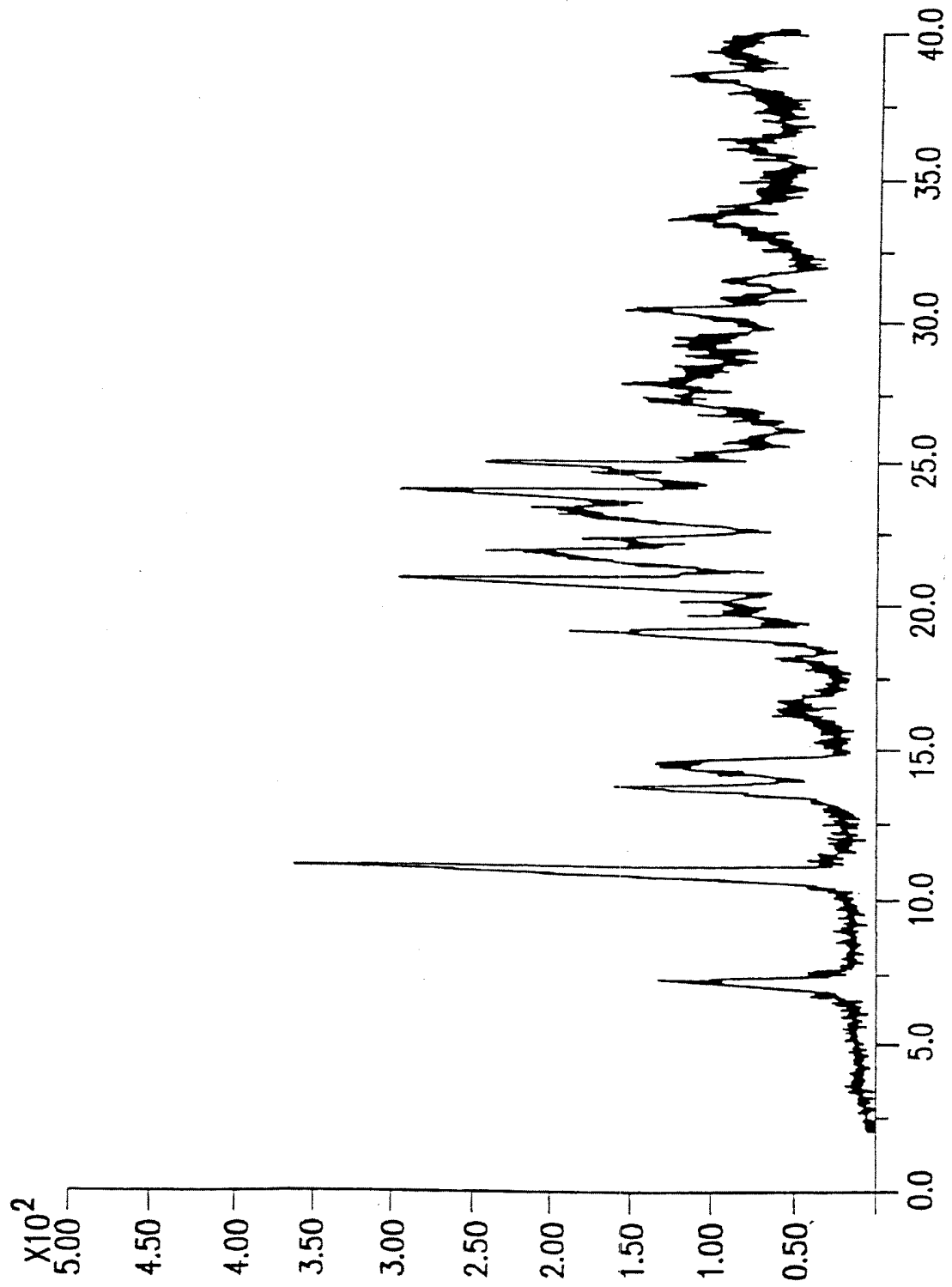


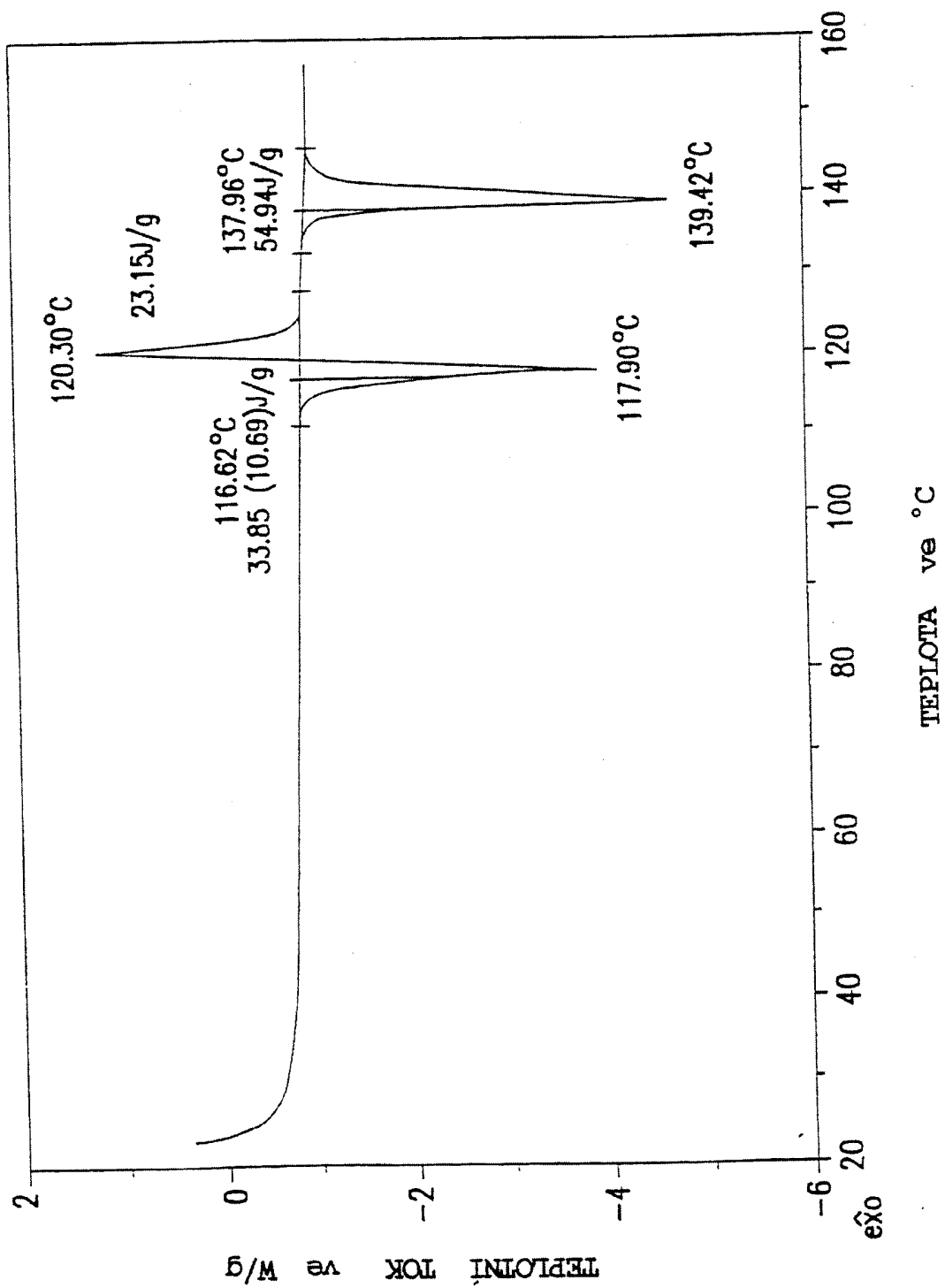
Obrázek 2

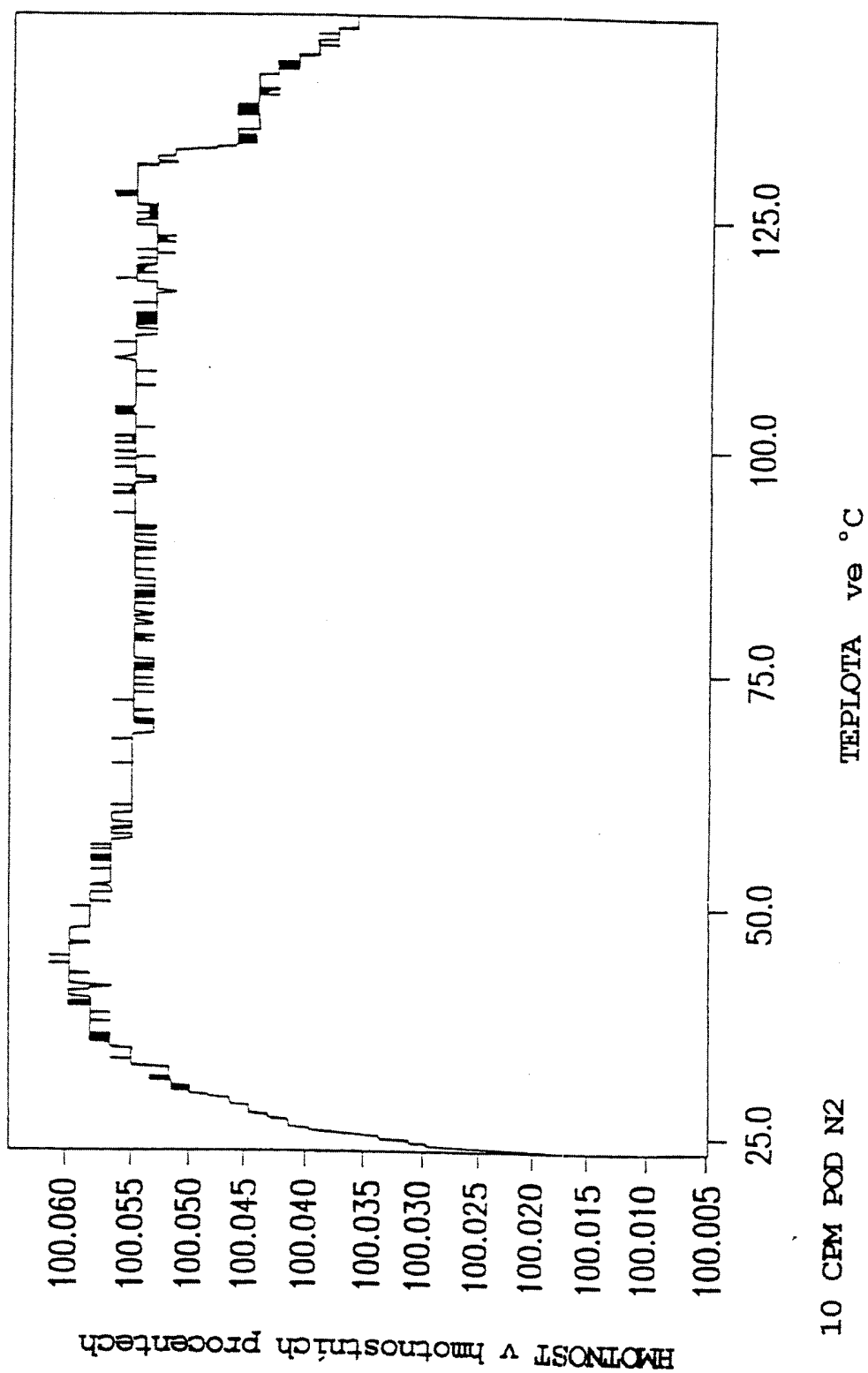












Konec dokumentu