

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

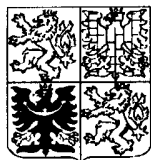
zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

3667-97

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **26. 04. 96**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **26.05.95**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **95/452208**

(33) Země priority: **US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **13. 05. 98**
(Věstník č. 5/98)

(86) PCT číslo: **PCT/US96/05899**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 96/37475**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁶:

C 07 D 215/56

C 07 D 471/04

A 61 K 31/435

// (C 07 D 471/04,

C 07 D 221:00)

(71) Přihlašovatel:

WARNER-LAMBERT COMPANY, Morris
Plains, NJ, US;

(72) Původce:

Dozeman Gary Jay, Zeeland, MI, US;
Porter Kenneth Thomas, Holland, MI, US;
Wemple James Norton, Holland, MI, US;

(74) Zástupce:

Čermák Karel Dr., Národní 32, Praha 1,
11000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Způsob výroby chinolonkarboxylových ky-
selin nebo naftyridinkarboxylových kyse-
lin ve formě volné báze

(57) Anotace:

Vynález poskytuje způsob přípravy chino-
lonkarboxylových kyselin nebo naftyri-
dinkarboxylových kyselin ve volné bazické
formě. Vynález rovněž poskytuje pevnou suro-
vou farmaceutickou chemickou kompozici,
která obsahuje kyselinu 7-(3-amino-1-pyrro-
lidinyl)-8-chloro-1-cyklopropyl-6-fluoro-1,4-
-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylovou nebo
kyselinu 7-[3-S-(2-S-aminopropionylamino)
pyrrolidin-1-yl]-1-cyklopropyl-6-fluoro-1,4-di-
hydro-4-oxo-1,8-naftyridin-3-karboxylovou;
a vápník v množství představujícím přibližně
0,001 hm. % až 1,0 hm. % kyseliny.

CZ 3667-97 A3

19.11.97

Způsob výroby chinolonkarboxylových kyselin nebo naftyridinkarboxylových kyselin ve formě volné báze

Oblast techniky

Vynález se týká způsobu přípravy chinolonkarboxylových kyselin nebo naftyridinkarboxylových kyselin ve formě volné báze. Vynález se rovněž týká pevné nezpracované farmaceutické kompozice obsahující chinolonkarboxylovou kyselinu nebo naftyridinkarboxylovou kyselinu, která je vhodná pro přípravu parenterálních formulací určených pro ošetření systémových bakteriálních infekcí.

Dosavadní stav techniky

Chinolonkarboxylové kyseliny nebo naftyridinkarboxylové kyseliny se používají při léčení pacientů, u nichž se projevila virová nákaza. Nejčastěji se chinolonkarboxylové kyseliny nebo naftyridinkarboxylové kyseliny používají jako protiinfekční činidla. Výrazem „pacient“ se rozumí jak lidský tak zvířecí pacient.

Jedním způsobem dopravy chinolonkarboxylových kyselin nebo naftyridinkarboxylových kyselin k pacientovi je parenterální cesta. Například vhodný roztok nebo vhodná formulace obsahující chinolonkarboxylovou kyselinu nebo naftyridinkarboxylovou kyselinu může být injektován do svalové tkáně nebo krevního řečiště.

Formulace parenterálních dávkových forem chinolonkarboxylových kyselin nebo naftyridinkarboxylových kyselin zpravidla vychází z odpovídající surové účinné

látky připravené ve formě volné báze. Chemická syntéza volné bazické formy chinolonkarboxylových nebo naftyridinkarboxylových sloučenin často zahrnuje neutralizaci solného derivátu chinolonkarboxylové nebo naftyridinkarboxylovové kyseliny indukovanou hydroxidovým iontem.

Pomalá a nedokonalá filtrace surových účinných látek může způsobovat hlavní problémy týkající se kvality výrobku, které zahrnují zvýšenou náročnost při vymývání nečistot z produktu. Kromě toho, pokud dochází k pomalé a nedostatečné filtraci, je často nezbytné tuto činnost zopakovat a zajistit tak úplné promytí produktu.

Je žádoucí eliminovat delší filtrační časy nebo opakování určitých pracovních postupů vzhledem k tomu, že prodlužují dobu, po kterou je produkt vystaven působení okolního prostředí a zvyšují tak možnost biologické kontaminace produktu. Kromě toho pomalá filtrace bude mít zpravidla rovněž vliv na zvýšení ceny výrobku vzhledem k tomu, že delší zpracování bude vyžadovat další pracovní síly. Tyto problémy se ještě prohloubí po přenesení tohoto výrobního procesu z laboratorního měřítka do velkovýroby.

Vynález poskytuje způsob výroby chinolonkarboxylových nebo naftyridinkarboxylových kyselin ve formě volné báze, který poskytuje podstatné zlepšení filtrační operace. Vynález používá stopová množství vápenatých solí, která vedou k tomu, že vyrobené produkty mají zlepšenou filtrovatelnost.

Podstata vynálezu

Vynález poskytuje způsob výroby chinolonkarboxylových kyselin nebo naftyridinkarboxylových kyselin ve volné bazické formě, který zahrnuje rozpuštění soli chinolonkarboxylové kyseliny nebo soli naftyridinkarboxylové kyseliny v rozpouštědlovém systému za vzniku roztoku; sloučení roztoku obsahujícího sůl kyseliny chinolonkarboxylové nebo sůl naftyridinkarboxylové kyseliny s vápenatou solí, jejíž množství představovalo přibližně 0,01 hm. % až 5,0 hm. % soli chinolonkarboxylové kyseliny nebo soli naftyridinkarboxylové kyseliny, a bázi, přičemž toto sloučení má za následek vznik sraženiny; a izolování sraženiny.

Ve výhodném provedení vynález poskytuje způsob výroby volné bazické formy 7-(3-amino-1-pyrrolidiny)-8-chloro-1-cyklopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylové kyseliny nebo 7-[3-S-(2-S-aminopropionylamino)-pyrrolidin-1-yl]-1-cyklopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naftyridin-3-karboxylové kyseliny, přičemž tento způsob zahrnuje rozpuštění hydrochloridu kyseliny 7-(3-amino-1-pyrrolidiny)-8-chloro-1-cyklopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylové nebo 7-[3-S-(2-S-aminopropionylamino)-pyrrolidin-1-yl]-1-cyklopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naftyridin-3-karboxylové v rozpouštědlovém systému za vzniku prvního roztoku; přidání vápenaté soli do rozpouštědlového systému v množství, které představuje přibližně 0,01 hm. % až 5,0 hm. % hydrochloridové soli chinolonu nebo naftyridinu za vzniku druhého rozpouštědlového systému; sloučení prvního rozpouštědlového systému a druhého rozpouštědlového systému za současného přidání báze, která například udrží pH hodnotu výsledné směsi v rozsahu přibližně od 6,5 do 8,0 na

teplotě pohybující se v rozmezí od 50°C do 70°C, což má za následek vytvoření sraženiny; a izolování sraženiny.

Vynález rovněž poskytuje pevnou surovou farmaceutickou chemickou kompozici obsahující kyselinu 7-(3-amino-1-pyrrolidinyl)-8-chloro-1-cyklopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylovou nebo kyselinu 7-[3-S-(2-S-aminopropionylamino)-pyrrolidin-1-yl]-1-cyklopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naftyridin-3-karboxylovou a vápník v množství představujícím přibližně 0,001 hm. % až 1,0 hm. % kyseliny 7-(3-amino-1-pyrrolidinyl)-8-chloro-1-cyklopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylové nebo kyseliny 7-[3-S-(2-S-aminopropionylamino)-pyrrolidin-1-yl]-1-cyklopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naftyridin-3-karboxylové.

Vynález poskytuje způsob výroby chinolonkarboxylových kyselin nebo naftyridinkarboxylových kyselin ve volné bazické formě, který zahrnuje rozpuštění soli chinolonkarboxylové kyseliny nebo soli naftyridinkarboxylové kyseliny v rozpouštědlovém systému za vzniku roztoku; sloučení roztoku obsahujícího sůl kyseliny chinolonkarboxylové nebo sůl naftyridinkarboxylové kyseliny s (1) vápenatou solí, jejíž množství představovalo přibližně 0,01 hm. % až 5,0 hm. % soli chinolonkarboxylové kyseliny nebo soli naftyridinkarboxylové kyseliny, a (2) přibližně jedním ekvivalentem báze, přičemž toto sloučení má za následek vznik sraženiny; a izolování sraženiny.

Rozpouštědlový systém, použitý pro rozpuštění soli chinolonkarboxylové kyseliny nebo soli naftyridinkarboxylové kyseliny, může obsahovat jedno nebo několik rozpouštědel. Ve výhodném provedení obsahuje rozpouštědlový systém vodu a methanol (1:5 obj./obj.). Obecně lze použít

libovolný rozpouštědlový systém, ve kterém se sůl chinolonkarboxylové kyseliny nebo sůl naftyridinkarboxylové kyseliny rozpustí. Nicméně rozpouštědla, která činí rozpouštědlový systém slučitelným se solí chinolonkarboxylové kyseliny nebo solí naftyridinkarboxylové kyseliny by měla být slučitelná se solí chinolonkarboxylové kyseliny nebo solí naftyridinkarboxylové kyseliny. Nicméně, aby došlo v některých případech soli chinolonkarboxylové kyseliny nebo soli naftyridinkarboxylové kyseliny k rozpuštění, je třeba rozpouštědlový systém ohřát. Pokud se jako rozpouštědlo použije voda, potom se výhodně použije voda pro injeckáž (WFI) nebo demineralizovaná voda, která byla dále čištěna reverzní osmózou nebo ultrafiltrací.

Vápenatá sůl se sloučila s roztokem vytvořeným rozpuštěním soli chinolonkarboxylové kyseliny nebo soli naftyridinkarboxylové kyseliny v rozpouštědlovém systému. Alternativně může být vápenatá sůl kombinována jako součást roztoku. Vápenatou sůl lze například přidat do rozpouštědlového systému a rozpouštědlový systém obsahující tuto vápenatou sůl sloučit s rozpouštědlovým systémem obsahujícím rozpuštěnou sůl kyseliny chinolonkarboxylové nebo sůl kyseliny naftyridinkarboxylové.

Rozpouštědlový systém, do kterého se přidává vápenatá sůl má stejné vlastnosti jako rozpouštědla, která lze použít pro rozpuštění soli kyseliny chinolonkarboxylové nebo soli kyseliny naftyridinkarboxylové. Ve výhodném provedení se vápenatá sůl přidává do vody.

Množství vápenaté soli, potřebné pro poskytnutí zvýšené filtrační intenzity, se pohybuje v rozmezí přibližně od 0,01 hm. % do 5,0 hm. % soli kyseliny

chinolonkarboxylové nebo soli kyseliny naftyridinkarboxylové. U výhodného provedení se množství vápenaté soli pohybuje v rozmezí přibližně od 0,02 hm. % do 2,0 hm. %. U výhodnějšího provedení se množství vápenaté soli pohybuje v rozmezí přibližně od 0,1 hm. % do 1,0 hm. %.

Vápenatou solí může být libovolná sůl vápníku, která není pro pacienta, kterému má být kyselina chinolonkarboxylová nebo kyselina naftyridinkarboxylová podána, škodlivá. Reprezentativní příklady vápenatých solí, které lze použít v rámci vynálezu, zahrnují hydroxid vápenatý, chlorid vápenatý, oxid vápenatý, síran vápenatý a fosforečnan vápenatý. Výhodnou vápenatou solí je hydroxid vápenatý.

Roztok obsahující sůl kyseliny chinolonkarboxylové je neutralizován přidáním přibližně jednoho ekvivalentu báze, vztaženo k soli karboxylové kyseliny, což vede k vysrážení volné bazické formy kyseliny chinolonkarboxylové nebo kyseliny naftyridinkarboxylové z roztoku.

V rámci vynálezu lze použít různé způsoby kombinací soli chinolonkarboxylové kyseliny nebo soli naftyridinkarboxylové kyseliny s bází a vápenatou solí. U výhodného způsobu kombinace se roztok soli kyseliny chinolonkarboxylové nebo soli kyseliny naftyridinkarboxylové a roztok báze přidají současně do roztoku obsahujícího vápenatou sůl.

U dalšího způsobu slučování se neutralizace provádí tak, že se do roztoku, obsahujícího sůl chinolonkarboxylové kyseliny nebo sůl naftyridinkarboxylové kyseliny a vápenatou sůl, přidá báze. Alternativně lze vápenatou sůl

přidat do báze a posléze roztok obsahující bázi a vápenatou sůl přidat do roztoku obsahujícího sůl chinolonkarboxylové kyseliny nebo sůl naftyridinkarboxylové kyseliny.

U dalšího provedení podle vynálezu se roztok obsahující vápenatou sůl přidá do roztoku obsahujícího sůl chinolonkarboxylové kyseliny nebo sůl naftyridinkarboxylové kyseliny v okamžiku, kdy se tento roztok neutralizuje. Jinými slovy, báze se přidá současně s vápenatou solí. Vápenatá sůl může být do roztoku obsahujícího sůl chinolonkarboxylové kyseliny nebo sůl naftyridinkarboxylové kyseliny přidána ve formě pevné látky, jako součást samostatného roztoku, nebo ve stejném roztoku jako báze. Další způsoby kombinace jsou odborníkům v daném oboru zřejmé, a všechny lze tedy považovat za způsoby spadající do rozsahu vynálezu.

Pro neutralizaci roztoku obsahujícího sůl chinolonkarboxylové kyseliny nebo naftyridinkarboxylové kyseliny lze použít libovolnou, odborníkům v daném oboru známou, bázi. Výhodnou bází je hydroxid sodný. Výhodněji je uvedenou bází vodný 5 % (hm./hm.) roztok hydroxidu sodného.

U výhodného provedení se pH hodnota roztoku, obsahujícího sůl chinolonkarboxylové kyseliny nebo sůl naftyridinkarboxylové kyseliny, udržuje v průběhu neutralizačního kroku, při teplotě přibližně 50°C až 70°C, v rozmezí přibližně od 6,5 do 8,0. Výhodně se pH hodnota udržuje při tomto teplotním rozsahu v rozmezí přibližně od 6,7 do 7,7.

Po neutralizaci se vytvořená sraženina izoluje. Sraženina se zpravidla izoluje filtrací z kapalně části roztoku. Sraženinu lze například izolovat filtrací za

použití Buchnerovy nálevky, nebo v průmyslovém měřítku za použití odstředivky. Izolovaná sraženina se následně vysuší, čímž poskytne volnou bazickou formu požadované chinolonkarboxylové kyseliny nebo naftyridinkarboxylové kyseliny.

Solí chinolonkarboxylové kyseliny nebo naftyridinkarboxylové kyseliny může být libovolná sůl chinolonkarboxylové kyseliny nebo naftyridinkarboxylové kyseliny známá odborníkům v daném oboru. Mezi vhodné soli lze zařadit například fosforečnan, síran a karboxylát, například octan. Nicméně výhodnou solí je hydrochlorid. Kyseliny chinolonkarboxylové nebo kyseliny naftyridinkarboxylové podle vynálezu mají aminoskupinu, kterou mohou získat za použití způsobu podle vynálezu v volné bazické formě. Způsob podle vynálezu lze použít pro získání volné bazické formy libovolné chinolonkarboxylové kyseliny nebo naftyridinkarboxylové kyseliny známé odborníkům v daném oboru. Příklady chinolonkarboxylových kyselin nebo naftyridinkarboxylových kyselin, které lze použít v rámci vynálezu, zahrnují neomezuujícím způsobem chinolonkarboxylové kyseliny nebo naftyridinkarboxylové kyseliny popsané v patentu US 4,851,418 (Sanchez); 4,563,459 (Grohe a kol.); 4,146,719 (Irikura); a 4,771,054 (Domagala a kol.). Výhodnou chinolonkarboxylovou kyselinou je kyselina 7-(3-amino-1-pyrrolidinyl)-8-chloro-1-cyklopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylová. Výhodnou naftyridinkarboxylovou kyselinou je kyselina 7-[3-S-(2-S-aminopropionylamino)pyrrolidin-1-yl]-1-cyklopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naftyridin-3-karboxylová.

Součástí vynálezu je rovněž způsob přípravy volné bazické formy kyseliny 7-(3-amino-1-pyrrolidinyl)-8-chloro-1-cyklopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-

karboxylové nebo 7-[3-S-(2-S-aminopropionylamino)pyrrolidin-1-yl]-1-cyklopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naftyridin-3-karboxylové, který zahrnuje rozpuštění soli kyseliny 7-(3-amino-1-pyrrolidinyl)-8-chloro-1-cyklopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylové nebo 7-[3-S-(2-S-aminopropionylamino)pyrrolidin-1-yl]-1-cyklopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naftyridin-3-karboxylové v rozpouštědlovém systému za vzniku prvního roztoku; přidání vápenaté soli do rozpouštědlového systému v množství pohybujícím se přibližně v rozmezí od 0,01 hm. % do 5,0 hm. % hydrochloridu kyseliny 7-(3-amino-1-pyrrolidinyl)-8-chloro-1-cyklopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylové nebo 7-[3-S-(2-S-aminopropionylamino)pyrrolidin-1-yl]-1-cyklopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naftyridin-3-karboxylové za vzniku druhého rozpouštědlového systému; sloučení prvního rozpouštědlového systému a druhého rozpouštědlového systému za současného přidávání báze, které udržuje pH hodnotu výsledné směsi přibližně v rozmezí od 6,5 do 8,0 při teplotě, pohybující se v teplotním rozmezí přibližně od 50°C do 70°C, což má za následek vytvoření sraženiny; a izolování vzniklé sraženiny.

Vynález rovněž poskytuje pevnou surovou farmaceutickou chemickou kompozici, která obsahuje kyselinu 7-(3-amino-1-pyrrolidinyl)-8-chloro-1-cyklopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylovou nebo 7-[3-S-(2-S-aminopropionylamino)pyrrolidin-1-yl]-1-cyklopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naftyridin-3-karboxylovou; a vápník v množství pohybujícím se přibližně v rozmezí od 0,001 hm. % do 1,0 hm. % kyseliny 7-(3-amino-1-pyrrolidinyl)-8-chloro-1-cyklopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylové nebo 7-[3-S-(2-S-aminopropionylamino)pyrrolidin-

din-1-yl]-1-cyklopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naftyridin-3-karboxylové.

Výhodně se obsah vápníku v uvedené kompozici pohybuje přibližně v rozmezí od 0,005 hm. % do 0,5 hm. % kyseliny 7-(3-amino-1-pyrrolidinyl)-8-chloro-1-cyklopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylové nebo 7-[3-S-(2-S-aminopropionylamino)pyrrolidin-1-yl]-1-cyklopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naftyridin-3-karboxylové.

Výhodněji se množství vápníku přítomného v kompozici pohybuje přibližně v rozmezí od 0,01 hm. % do 0,1 hm. % kyseliny 7-(3-amino-1-pyrrolidinyl)-8-chloro-1-cyklopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylové nebo 7-[3-S-(2-S-aminopropionylamino)pyrrolidin-1-yl]-1-cyklopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naftyridin-3-karboxylové.

Pevná surová farmaceutická chemická kompozice je určena pro použití při výrobě parenterálních dávkových forem, kde představuje účinnou složku pro léčení systémových bakteriálních infekcí.

Níže uvedené příklady mají ilustrovat určitá provedení vynálezu a lze je tedy chápat pouze jako ilustrativní příklady, které nikterak neomezují rozsah vynálezu, jenž je jednoznačně určen přiloženými patentovými nároky.

Příklady provedení vynálezu

Analýza velikosti částic

Velikost částic se stanoví pomocí zobrazovací analýzy za použití zobrazovacího analyzáru Quantimet 520 od společnosti Leica. Inc., Deerfield Illinois.

Vzorek (ca. 20 mg) chinolonové nebo naftyridinové surové farmaceutické chemikálie se rozpustil přibližně ve 3 ml refrakčního indexového oleje 1,300, řada AAA (R.P. Cargille, Cedar Cove, New Jersey). Jedna nebo dvě kapky této disperze se přenesly pomocí přenosové pipety se širokým průchodem na mikroskopické sklíčko a to se zakrylo krycím sklíčkem. Vzorek se měřil za použití kalibrovaného mikroskopu a programu QBASIC používajícího software dodaný společně se zobrazovacím analyzerem Qantimet 520 společností Leica, Inc., který je založen na zvoleném objektivu a stupnici šedi pro danou detekci. Zvětšení se zvolí tak, aby byla největší pozorovaná částice o něco menší než měřený rámeček. Počet částic se bude lišit v závislosti na velikosti částic, ale zpravidla se naměřilo více než 600 a méně než 2500 částic. Nedetekovalo se více než 250 částic na pole. Získaná nezpracovaná data se uložila na optickou diskovou jednotku a pro generování zprávy o velikosti částic se použil program Quattro Pro macro.

$$\text{Průměrná číselná velikost částic} = \frac{\sum_{i=1}^n L_i}{n}$$

$$90\%>, 90\%<, \text{Objemová průměrná velikost} = \frac{\sum_{i=1}^n L_i V_i}{\sum_{i=1}^n V_i}$$

a

$$\text{Poměr stran obrazu} \left(\frac{\sum_{i=1}^n \frac{L_i^2}{A_i}}{n} \right)$$

ve kterém

L_i znamená maximální průměr pro každou částici (měřeno pro každou částici);

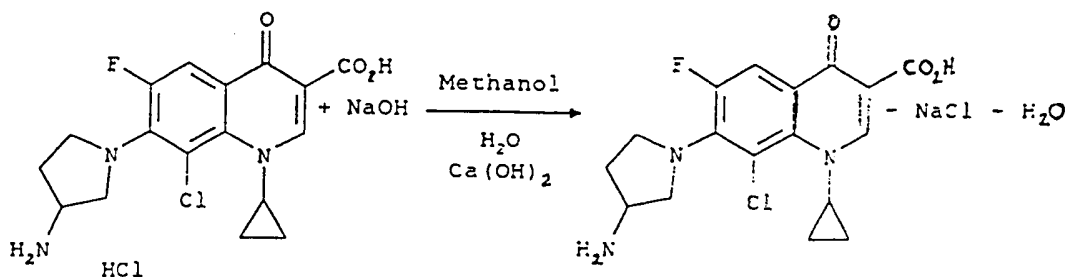
n znamená počet měřených částic;

A_i znamená plochu každé částice (měřeno pomocí softwaru pro každou detekovanou částici); a

V_i znamená objem každé částice vypočtený z poměru A_i^2/L_i .

Analýza vápníku

Procentické zastoupení vápníku ve vzorku se měřilo atomovou absorpční analýzou za použití Spektrofotometru Model Video 11 AA/AE od společnosti Instruments Labs, Inc., Andover, Maine.

Příklad 1Kyselina 7-(3-amino-1-pyrrolidiny)-8-chloro-1-cyklopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylová

Do jednolitrové baňky se umístilo 100 g (0,27 molu) monohydrochloridu kyseliny 7-(3-amino-1-pyrrolidiny)-8-chloro-1-cyklopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylové a následně 200 ml methanolu a 200 ml demineralizované vody. Směs se míchala, zahřála na 60°C a při této teplotě se udržovala až do okamžiku vytvoření roztoku. Do další jednolitrové baňky se umístilo 0,5 g Ca(OH)₂ a 200 ml demineralizované vody a směs se míchala a ohřála na 60°C. Do takto připravené směsi se současně přidával roztok obsahující monohydrochlorid kyseliny 7-(3-amino-1-pyrrolidiny)-8-chloro-1-cyklopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylové ve vodném methanolu a 5 % (hm./hm.) NaOH rychlostí, která umožňovala udržet pH hodnotu mezi hodnotami 7,5 a 8,0. Po přidání celého objemu se směs míchala a po hodině ochladila na 25°C. Tato směs se následně přefiltrovala přes 10 cm Buchnerovu nálevku (doba filtrace: 38 sekund) a pevná látka se promyla 200 ml demineralizované vody. Vlhký filtrační koláč se vakuově vysušil, čímž se získalo 90 g kyseliny 7-(3-amino-1-pyrrolidiny)-8-chloro-1-cyklopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylové ve formě bílé pevné látky.

Výsledky zobrazovací analýzy velikosti částic vlhkého koláče:

Číselná průměrná velikost (zvětšení: 5 x): 48 μ ; přičemž 90 % < 77 μ ; a 90 % > 19 μ . Obsah vody v suchém materiálu: 5,1 %;

výsledky zobrazovací analýzy velikosti částic vysušeného materiálu (Quantimet 520, všechny vzorky se dispergovaly v 1,300 RI oleji - R.G. Cargille Co.): Číselná průměrná velikost (zvětšení: 5 x): 37 μ ; přičemž 90 % < 61 μ ; a 90 % > 11 μ . Obsah vápníku: 0,06 %; reakční suspenze byla před filtrací značně tekutá. Vlhký filtrační koláč byl hrubý a rozpadal se. Suchý produkt byl práškový a volně tekoucí.

Výše popsany experiment se zopakoval s tím, že se vynechalo přidání Ca(OH)_2 a získala se kyselina 7-(3-amino-1-pyrrolidiny)-8-chloro-1-cyklopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylová ve formě bílé pevné látky (88 g). Filtrační doba: 14 minut a 30 sekund.

Výsledky zobrazovací analýzy velikosti částic vlhkého koláče:

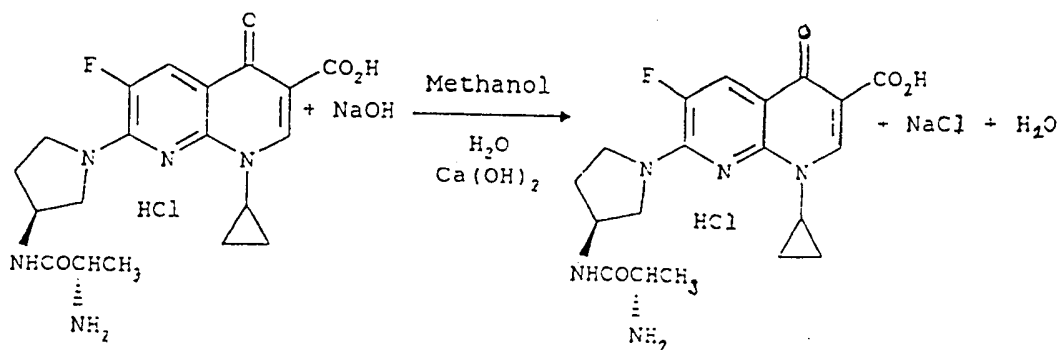
Číselná průměrná velikost (zvětšení: 10 x): 11 μ ; přičemž 90 % < 20 μ ; a 90 % > 5 μ . Obsah vody v suchém materiálu: 2,9 %;

výsledky zobrazovací analýzy velikosti částic vysušeného materiálu (Quantimet 520, všechny vzorky se dispergovaly v 1,300 RI oleji - R.G. Cargille Co.): číselná průměrná velikost (zvětšení: 5 x): 20 μ ; přičemž 90 % < 40 μ ; a 90 % > 11 μ . Obsah vápníku: 0,06 %; reakční suspenze byla

po vytvoření velmi hustá a způsobovala problémy při míchání. Vlhký filtrační koláč byl velmi jemný a slizovitý. Některé částice prošly filtrem. Suchý produkt byl tvrdý, gumový a jeho převedení na prášek bylo náročné.

Příklad 2

Kyselina 7-[3-S-(2-S-aminopropionylamino)pyrrolidin-1-yl]-1-cyklopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naftyridin-3-karboxylová



Do jednolitrové baňky se umístilo 100 g (0,27 molu) hydrochloridu kyseliny 7-[3-S-(2-S-aminopropionyl-amino)pyrrolidin-1-yl]-1-cyklopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naftyridin-3-karboxylové a následně 200 ml methanolu a 200 ml demineralizované vody. Směs se míchala, zahřála na 60°C a při této teplotě se udržovala až do okamžiku vytvoření roztoku. Do další jednolitrové baňky se umístilo 0,5 g Ca(OH)₂ a 200 ml demineralizované vody a směs se míchala a ohřála na 60°C. Do takto připravené směsi se současně přidával roztok obsahující hydrochlorid kyseliny 7-[3-S-(2-S-aminopropionyl-amino)pyrrolidin-1-yl]-1-cyklopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naftyridin-3-karboxylové ve vodném methanolu a 5 % (hm./hm.) NaOH rychlostí, která umožňovala udržet pH hodnotu mezi hodnotami 7,5 a 8,0. Po přidání celého objemu se směs

míchala a po hodině ochladila na 25°C. Tato směs se následně přefiltrovala přes 10 cm Buchnerovu nálevku (doba filtrace: 39 sekund) a pevná látka se promyla 200 ml demineralizované vody. Vlhký filtrační koláč se vakuově vysušil, čímž se získalo 87,8 g kyseliny 7-[3-S-(2-S-aminopropionyl-amino)pyrrolidin-1-yl]-1-cyklopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naftyridin-3-karboxylové ve formě bílé pevné látky.

Obsah vody v suchém materiálu: 2,1 %;

výsledky zobrazovací analýzy velikosti částic vysušeného materiálu (Quantimet 520, všechny vzorky se dispergovaly v 1,300 RI oleji - R.G. Cargille Co.): číselná průměrná velikost (zvětšení: 5 x): 53 μ ; přičemž 90 % < 77 μ ; a 90 % > 29 μ . Obsah vápníku: 0,06 %; reakční suspenze byla před filtrací značně tekutá. Vlhký filtrační koláč byl hrubý a rozpadal se. Suchý produkt byl práškový a volně tekoucí.

Výše popsany experiment se zopakoval s tím, že se vynechalo přidání $\text{Ca}(\text{OH})_2$ a získala se kyselina 7-[3-S-(2-S-aminopropionyl-amino)pyrrolidin-1-yl]-1-cyklopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naftyridin-3-karboxylová ve formě bílé pevné látky (88,1 g). Filtrační doba: 5 minut a 30 sekund.

Obsah vody v suchém materiálu: 2,7 %;

Výsledky zobrazovací analýzy velikosti částic vysušeného materiálu (Quantimet 520, všechny vzorky se dispergovaly v 1,300 RI oleji - R.G. Cargille Co.): číselná průměrná velikost (zvětšení: 5 x): 21 μ ; přičemž 90 % < 37 μ ; a 90 % > 11 μ . Obsah vápníku: 0,06 %; reakční suspenze byla

po vytvoření velmi hustá, ale po čase mírně zředla. Vlhký filtrační koláč byl velmi jemný a slizovitý. Suchý produkt byl tvrdý, gumový a jeho převedení na prášek bylo náročné.

Příklad 3

Kyselina 7-(3-amino-1-pyrrolidinyl)-8-chloro-1-cyklopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylová

Do 378 l destilačního přístroje se umístilo pod dusíkovou atmosférou 38,0 kg (94,0 molů upraveno pro 0,38% ethanolu a 0,10% vody) monohydrochloridu kyseliny 7-(3-amino-1-pyrrolidinyl)-8-chloro-1-cyklopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylové a posléze 3,0 kg „carbon pitt PWA“, 72 l methanolu a 48 l (0,2 mikrometrovým Posidynem filtrované) demineralizované vody. Směs se míchala a ohřála na teplotu 55°C až 65°C, při které se udržovala 20 až 60 minut před filtrací přes filtr Niagara a následně přes 0,2 mikrometrový filtr Ultipor Pall do druhého 378 l destilačního přístroje obsahujícího 76 g hydroxidu vápenatého a 96 l filtrované demineralizované vody za současného přidání 75 kg přefiltrovaného 5 % hydroxidu sodného ve vodě (připraveného smísením 11,0 kg 50 % vodného roztoku hydroxidu sodného se 100 l přefiltrované demineralizované vody). Jak roztok kyseliny, tak roztok báze se přidávaly do druhého destilačního přístroje takovou rychlostí, která umožnila udržet pH hodnotu směsi v rozmezí od 6,7 do 7,7 a teplotu vsádky mezi 55°C a 65°C. První 378 l destilační přístroj a filtry se opláchly směsí 20 l přefiltrované demineralizované vody a 20 l methanolu a tento průplach se přidal do filtrátu ve druhém, 378 l destilačním přístroji. Směs se ochladila na

20°C až 30°C. (V některých případech je potom, co se směs nechala ochladit přibližně na pokojovou teplotu, nezbytné upravit pH hodnotu do požadovaného rozmezí od 7,3 do 8,3 přidáním malých množství 37 % kyseliny chlorovodíkové nebo malým množstvím 5 % hydroxidu sodného.) Směs se přefiltrovala na odstředivce a poskytla požadovaný produkt, který se promyl na odstředivce 200 l přefiltrované demineralizované vody a následně vakuově vysušil při teplotě 20°C až 50°C tak, že obsah vody činil 11,9 %. Suchý produkt se mlel za použití Fitzova mlýnu opatřeného sítem o velikosti ok 0,24 cm, čímž se získalo 35,9 kg kyseliny 7-(3-amino-1-pyrrolidiny)-8-chloro-1-cyklopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylové ve formě světle zlatavě hnědé pevné látky (86,5 molů upraveno pro 11,9 % vody, 92 % výtěžek). Obsah vápníku: 0,02 %.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Způsob přípravy chinolonkarboxylových kyselin nebo naftyridinkarboxylových kyselin ve volné bazické formě, v y z n a č e n ý t í m , že zahrnuje:

- a. Rozpuštění soli chinolonkarboxylové kyseliny nebo soli naftyridinkarboxylové kyseliny v rozpouštědlovém systému za vzniku roztoku;
- b. sloučení roztoku obsahujícího sůl kyseliny chinolonkarboxylové nebo sůl naftyridinkarboxylové kyseliny s vápenatou solí, jejíž množství představuje přibližně 0,01 hm. % až 5,0 hm. % soli chinolonkarboxylové kyseliny nebo soli naftyridinkarboxylové kyseliny, a bází, přičemž toto sloučení má za následek vznik sraženiny; a
- c. izolování sraženiny.

2. Způsob podle nároku 1, v y z n a č e n ý t í m , že se uvedená vápenatá sůl sloučí v množství představujícím přibližně 0,02 hm. % do 2,0 hm. % soli chinolonkarboxylové kyseliny nebo soli naftyridinkarboxylové kyseliny.

3. Způsob podle nároku 1, v y z n a č e n ý t í m , že se uvedená vápenatá sůl sloučí v množství představujícím

přibližně 0,1 hm. % do 1,0 hm. % soli chinolonkarboxylové kyseliny nebo soli naftyridinkarboxylové kyseliny.

4. Způsob podle nároku 1, v y z n a č e n ý t í m, že rozpouštědlový systém obsahuje vodu a methanol.

5. Způsob podle nároku 1, v y z n a č e n ý t í m, že sůl chinolonkarboxylové kyseliny nebo sůl naftyridinkarboxylové kyseliny se nachází ve formě hydrochloridové soli.

6. Způsob podle nároku 1, v y z n a č e n ý t í m, že uvedenou vápenatou solí je hydroxid vápenatý.

7. Způsob podle nároku 1, v y z n a č e n ý t í m, že uvedenou bází je hydroxid sodný.

8. Způsob podle nároku 1, v y z n a č e n ý t í m, že uvedenou chinolonkarboxylovou kyselinou je kyselina 7-(3-amino-1-pyrrolidinyl)-8-chloro-1-cyklopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylová.

9. Způsob podle nároku 1, v y z n a č e n ý t í m, že uvedenou naftyridinkarboxylovou kyselinou je kyselina 7-[3-S-(2-S-aminopropionyl-amino)pyrrolidin-1-yl]-1-

cyklopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naftyridin-3-karboxylová.

10. Způsob podle nároku 1, v y z n a č e n ý t í m, že zatímco se báze slučuje s roztokem obsahujícím sůl kyseliny chinolonkarboxylové nebo sůl kyseliny naftyridin-karboxylové, se pH hodnota udržuje přibližně v rozmezí od 6,5 do 8,0 a teplota v rozmezí přibližně od 50°C do 70°C.

11. Způsob podle nároku 1, v y z n a č e n ý t í m, že se roztok obsahující sůl chinolonkarboxylové kyseliny nebo sůl naftyridinkarboxylové kyseliny, vápenatá sůl a báze slučují současně.

12. Způsob přípravy volné bazické formy kyseliny 7-(3-amino-1-pyrrolidinyl)-8-chloro-1-cyklopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylové nebo kyseliny 7-[3-S-(2-S-aminopropionyl-amino)pyrrolidin-1-yl]-1-cyklopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naftyridin-3-karboxylové, v y z n a č e n ý t í m , že zahrnuje:

- a. rozpuštění hydrochloridu kyseliny 7-(3-amino-1-pyrrolidinyl)-8-chloro-1-cyklopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylové nebo 7-[3-S-(2-S-aminopropionylamino)-pyrrolidin-1-yl]-1-cyklopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naftyridin-3-karboxylové v rozpouštědlovém systému za vzniku prvního roztoku;
- b. přidání vápenaté soli do rozpouštědlového systému v množství, které představuje přibližně 0,01 hm. % až

5,0 hm. % hydrochloridové soli kyseliny 7-(3-amino-1-pyrrolidinyl)-8-chloro-1-cyklopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylové nebo 7-[3-S-(2-S-aminopropionylamino)-pyrrolidin-1-yl]-1-cyklopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naftyridin-3-karboxylové za vzniku druhého rozpouštědlového systému;

- c. sloučení prvního rozpouštědlového systému a druhého rozpouštědlového systému za současného přidání báze, která udrží pH hodnotu výsledné směsi v rozsahu přibližně od 6,5 do 8,0 na teplotě pohybující se v rozmezí od 50°C do 70°C, což má za následek vytvoření sraženiny;
- d. a izolování sraženiny.

13. Způsob podle nároku 12, v y z n a č e n ý t í m , že se uvedená vápenatá sůl sloučí v množství představujícím přibližně 0,02 hm. % do 2,0 hm. % soli chinolonkarboxylové kyseliny nebo soli naftyridinkarboxylové kyseliny.

14. Způsob podle nároku 12, v y z n a č e n ý t í m , že se uvedená vápenatá sůl sloučí v množství představujícím přibližně 0,1 hm. % do 1,0 hm. % soli chinolonkarboxylové kyseliny nebo soli naftyridinkarboxylové kyseliny.

15. Způsob podle nároku 12, v y z n a č e n ý t í m , že uvedenou vápenatou solí je hydroxid vápenatý.

16. Způsob podle nároku 12, v y z n a č e n ý t í m , že uvedenou bází je hydroxid sodný.

17. Způsob podle nároku 12, v y z n a č e n ý t í m , že rozpouštědlový systém obsahuje vodu a methanol.

18. Způsob podle nároku 12, v y z n a č e n ý t í m , že uvedený druhý rozpouštědlový systém obsahuje vodu.

19. Pevná surová farmaceutická chemická kompozice, v y z n a č e n á t í m , že obsahuje:

- a. kyselinu 7-(3-amino-1-pyrrolidiny)-8-chloro-1-cyklopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylovou nebo kyselinu 7-[3-S-(2-S-aminopropionylamino)-pyrrolidin-1-yl]-1-cyklopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naftyridin-3-karboxylovou; a
- b. vápník v množství představujícím přibližně 0,001 hm. % až 1,0 hm. % kyseliny 7-(3-amino-1-pyrrolidiny)-8-chloro-1-cyklopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylové nebo kyseliny 7-[3-S-(2-S-aminopropionylamino)-pyrrolidin-1-yl]-1-cyklopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naftyridin-3-karboxylové.

20. Pevná surová farmaceutická chemická kompozice podle nároku 19, v y z n a č e n á t í m , že vápník je přítomen v množství představujícím přibližně

0,005 hm. % až 0,5 hm. % kyseliny 7-(3-amino-1-pyrrolidiny)-8-chloro-1-cyklopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxochino-lin-3-karboxy-lové nebo kyseliny 7-[3-S-(2-S-aminopropionylamino)-pyrrolidin-1-yl]-1-cyklopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naftyridin-3-karboxylové.

21. Pevná surová farmaceutická chemická kompozice podle nároku 19, v y z n a č e n á t í m , že vápník je přítomen v množství představujícím přibližně 0,01 hm. % až 0,1 hm. % kyseliny 7-(3-amino-1-pyrrolidiny)-8-chloro-1-cyklopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxochino-lin-3-karboxy-lové nebo kyseliny 7-[3-S-(2-S-aminopropionylamino)-pyrrolidin-1-yl]-1-cyklopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naftyridin-3-karboxylové.

Zastupuje: