



HU000033738T2

(19) **HU**(11) Lajstromszám: **E 033 738**(13) **T2****MAGYARORSZÁG****Szellemi Tulajdon Nemzeti Hivatala**

EURÓPAI SZABADALOM SZÖVEGÉNEK FORDÍTÁSA

(21) Magyar ügyszám: **E 14 717248**(22) A bejelentés napja: **2014. 03. 06.**(51) Int. Cl.: **A61K 38/14** (2006.01)**C07K 9/00** (2006.01)**C07D501/00** (2006.01)**A61K 31/545** (2006.01)

(96) Az európai bejelentés bejelentési száma:

EP 20140717248

(97) Az európai bejelentés közzétételi adatai:

EP 2968446 A1 **2014. 10. 02.**

(86) A nemzetközi (PCT) bejelentési szám:

PCT/US 14/021064

(97) Az európai szabadalom megadásának meghirdetési adatai:

EP 2968446 B1 **2017. 05. 03.**

(87) A nemzetközi közzétételi szám:

WO 14158952

(30) Elsőbbségi adatok:

201361779065 P **2013. 03. 13.** **US**

(73) Jogosult(ak):

Theravance Biopharma Antibiotics IP, LLC,
South San Francisco, CA 94080 (US)

(72) Feltaláló(k):

ZHANG, Weijiang, Concord, California 94521 (US)**CHEUNG, Ronnie, Redwood City, California 94065 (US)****FILIPOV, Dimitar, San Francisco, California 94134 (US)****GREEN, Jack, Redwood City, California 94065 (US)****LEE, Junning, El Granada, California 94018 (US)**

(74) Képviselő:

Gödölle, Kékes, Mészáros & Szabó
Szabadalmi és Védjegy Iroda, Budapest

(54)

Antibiotikum vegyület hidrokloridsói

Az európai szabadalom ellen, megadásának az Európai Szabadalmi Közlönyben való meghirdetésétől számított kilenc hónapon belül, felszólalást lehet benyújtani az Európai Szabadalmi Hivatalnál. (Európai Szabadalmi Egyezmény 99. cikk(1))

A fordítást a szabadalmat az 1995. évi XXXIII. törvény 84/H. §-a szerint nyújtotta be. A fordítás tartalmi helyességét a Szellemi Tulajdon Nemzeti Hivatala nem vizsgálta.



SZTNH-100070813

10351D

EP 2 968 446 B1

ANTIBIOTIKUM VEGYÜLET HIDROKLORIDSÓI

Leírás

A TALÁL MÁNY HÁTTERE

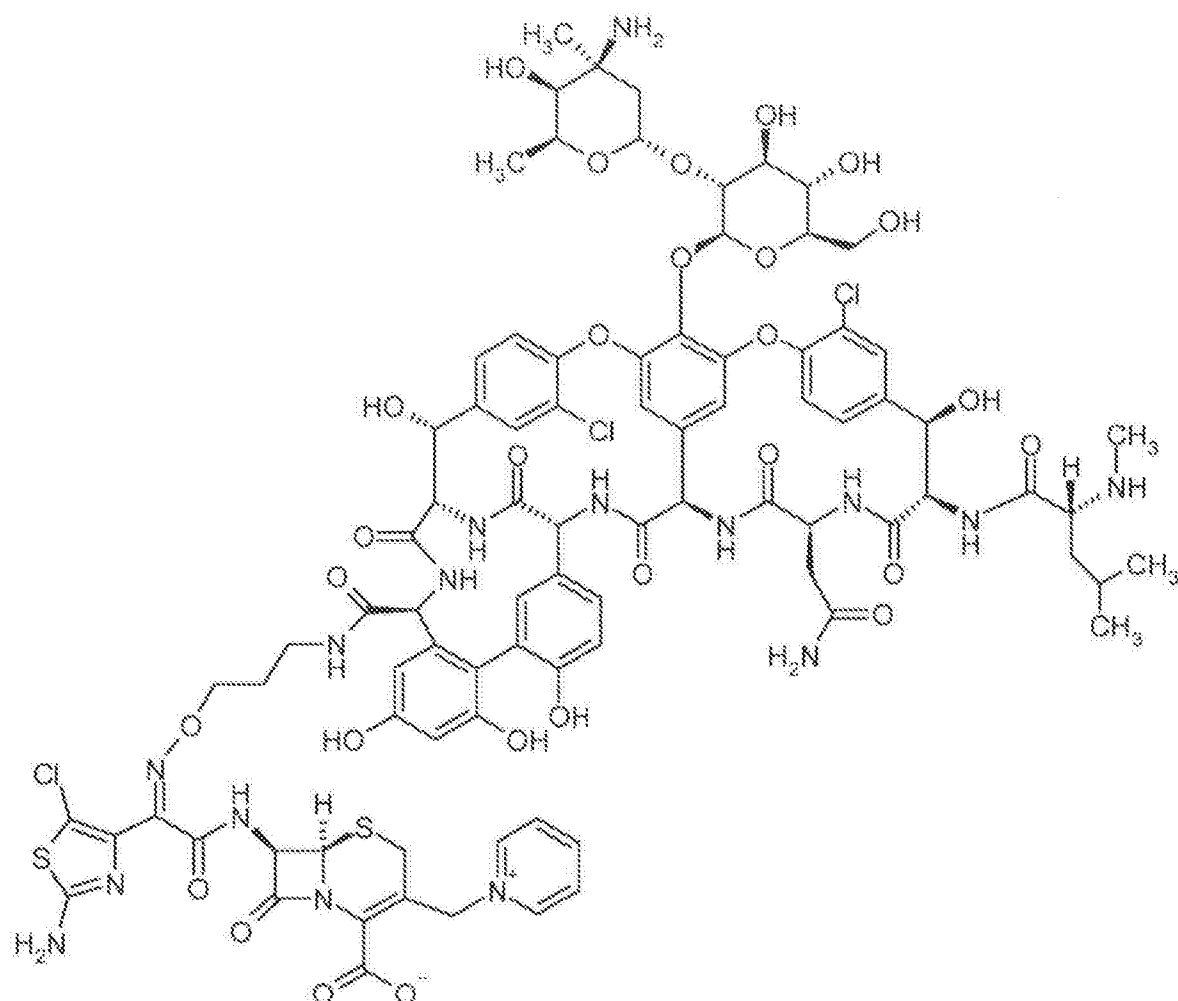
A találmány területe

[0001] A jelen találmány egy térhálós glikopeptid-cefalosporin antibiotikum vegyület új hidrokloridsóira és ilyen hidrokloridsókat tartalmazó gyógyszerkészítményekre vonatkozik. A jelen találmány ilyen hidrokloridsók és készítmények előállítási eljárásaira is vonatkozik, és leír ezek alkalmazására vonatkozó eljárásokat.

A technika állása

[0002] Térhálós glikopeptid-cefalosporin antibiotikumok ismertek a szakterületen. Ilyen antibiotikumokat ismertetnek például a következő számú US szabadalmi leírásokban: 6,878,868 B2; 6,974,797 B2; 7,067,481 B2; 7,067,482 B2; 7,601,690 B2; és a következő irodalmi helyeken: Long és mtsai, J. Antibiot. 61(10): 595-602. (2008); és Long és mtsai, J. Antibiot. 61(10): 603-614. (2008). Ezekről az antibiotikumokról azt közölték, hogy használhatók Gram-pozitív bakteriális fertőzések, többek között meticillin-rezisztens *Staphylococci aureus* (MRSA) fertőzések kezelésére. Lásd például a következő irodalmi helyeket: Leuthner és mtsai, Antimicrob. Agents Chemother. 2010, 54(9):3799.; Hegde és mtsai, Antimicrob. Agents Chemother. 2012, 56(3):1578.; Blais és mtsai, Antimicrob. Agents Chemother. 2012, 56(3):1584; és Tyrell és mtsai, Antimicrob. Agents Chemother. 2012, 56(4):2194.

[0003] Egy ilyen térhálós glikopeptid-cefalosporin antibiotikum a 26-[[[3-[[[(Z)-[1-(2-amino-5-klór-4-tiazolil)-2-[[[(6R,7R)-2-karboxi-8-oxo-3-(piridinimetil)-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]okt-2-én-7-il]amino]-2-oxoetilidén]amino]oxi]propil]amino]karbonil]-26-dekarboxivankomicin, amelynek kémiai szerkezete a következő:



[0004] Ezt a vegyületet, amely TD-1792-ként is ismert, korábban vagy tri(trifluorecetsav)sóként vagy trihidrokloridsóként írták le, lásd például a US 6,974,797 B2 34. oszlop 60. sorától a 35. oszlop 20. soráig terjedő részét. Az ismertetett sóformák azonban több hátránnyal rendelkeznek.

[0005] Először, a perfluorkarbonsavakkal, így például a trifluorecetsavval kapcsolatban arról számoltak be, hogy káros hatást fejtettek ki a májra, amikor patkányoknak adagolták. Lásd például Just és mtsai, *Hepatology*, 9(4), 570-581. (1989). Ezért ennek a vegyületnek a trifluorecetsavsója gyógyászatilag nem lenne elfogadható pácienseknek való adagolásra.

[0006] Emellett ennek a vegyületnek a trihidrokloridsója esetében azt találták, hogy szignifikánsan bomlik, amikor szobahőmérsékleten vagy akár hűtött (körülbelül 2 – körülbelül 8 °C) hőmérsékleten tárolták. Ezért a hidrokloridsó nem lenne elfogadható kereskedelmi készítményben való alkalmazásra, mivel a gyógyszerkészítményeket gyakran jelentős ideig tárolják felhasználás előtt.

[0007] A fentieknek megfelelően fennáll az igény ennek a vegyületnek olyan új, gyógyászatiilag elfogadható sóformái iránt, amelyek jobb tárolási stabilitással rendelkeznek.

[0008] Szintén fontosak ilyen sókat tartalmazó új gyógyszerkészítmények. Különösen fontosak az olyan gyógyszerkészítmények, amelyek tovább javítják a vegyület tárolási stabilitását. A jelenlegi tudományos irodalom azonban gyakran ellentmondásos abban a tekintetben, hogy milyen segédanyagok használhatók gyógyszerekhatóanyagok megnövekedett tárolási stabilitásának biztosítására.

[0009] Például az EP 0 325 112 A1 számú irat arra tanít, hogy a cefalosporinok stabilizálódnak azáltal, hogy a cefalosporint laktózzal, glükózzal, szacharózzal vagy galaktózzal (és adott esetben glicinnel) oldják, és utána szárítják az oldatot.

[0010] Ezzel szemben az US 5,254,545 azt tanítja, hogy az EP 0 325 112 A1 szerinti gyógyszerkészítmények nem kielégítőek egy adott cefalosporinvegyület stabilizálására, és ehelyett a cefalosporint (i) laktózzal, (ii) citromsavval vagy annak egy nátriumsójával és (iii) argininnel vagy annak hidrokloridjával vagy nátrium-kloriddal formulálják stabil készítmény előállítására.

[0011] Ezenfelül, ami a szénhidrátok alkalmazását illeti, Burgess és mtsai [J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2, 97. (1994)] arra tanítanak, hogy bizonyos cefalosporinok bomlását katalizálja a glükóz, galaktóz, maltóz, szacharóz, mannit és az α -metilglükózid 9-11-es pH-jú vizes oldatokban.

[0012] Egy újabb publikációban, az US 2010/010278 A1 számú szabadalmi közrebocsátási iratban tárgyalják különböző olyan segédanyagok előnyeit és hátrányait, amelyeket cefalosporin fagyasztva szárított készítményei előállítására alkalmaznak, ilyenek például a poliolok és aminosavak (1. oldal, 0004 – 0019 bekezdés), és arra következtetnek, hogy a tudományos irodalom ellentmondásos, és nem teszi lehetővé, hogy megjósoljuk, milyen készítmények biztosítanak stabilitást a fagyasztva szárított terméknek (1. oldal, 0020 bekezdés). Ebben a dokumentumban olyan fagyasztva-szárított cefalosporinszármazék készítményeket írnak le, amelyek a szénhidrátok, kettőnél több hidroxicsoportot tartalmazó alkoholok és poli(vinil-pirrolidon) közül választott legalább egy stabilizátort tartalmaznak.

[0013] Glikopeptidek gyógyszerkészítményeire vonatkozóan az EP 0 438 747 A1 glikopeptidek, így orienticin A – D, klórorienticin A – E és vankomicin stabilizált

fagyasztva szárított készítményeit ismerteti, amelyek 0,05 tömegrész vagy nagyobb mennyiségben egy vagy több szacharidot tartalmaznak.

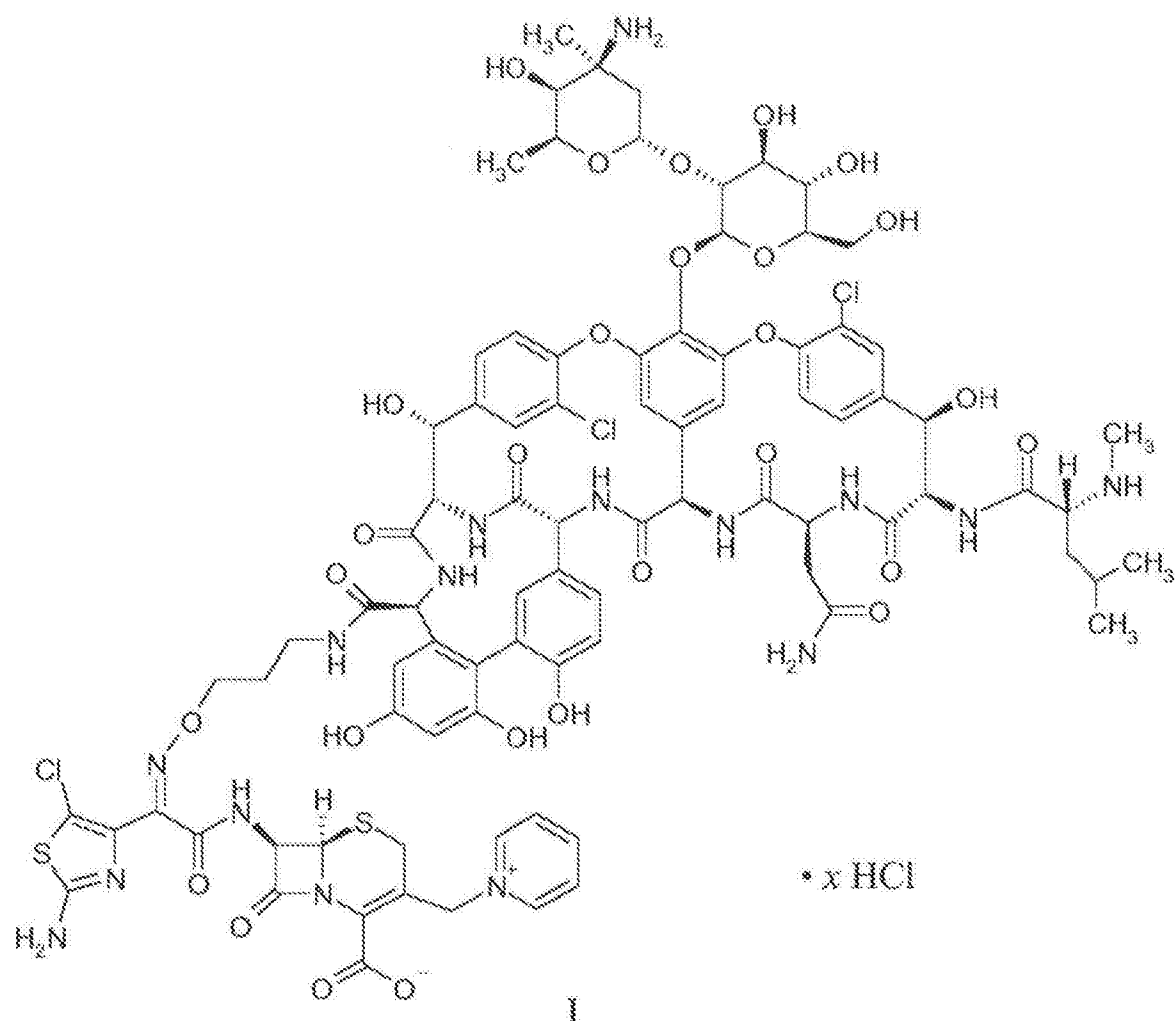
[0014] A JP 414249 B2 vankomicin fagyasztva szárított készítményeit ismerteti, amelyek az arginin, alanin, aszparaginsav, hisztidin és glicin közül választott aminosavakat tartalmaznak.

[0015] Emellett a JP 2010105965 A olyan vankomicin készítményeket ismerteti, amelyek vízben oldódó savamidokat tartalmaznak, mint amilyen a nikotinamid.

[0016] Így tehát a segédanyagok széles körét ismertették cefalosporinok és glikopeptidek formulálásában való alkalmazásra. A tudományos irodalom azonban gyakran ellentmondásos abban a tekintetben, hogy melyik segédanyagot alkalmazzuk egy adott gyógyhatású szerrel. Következésképpen olyan segédanyag vagy segédanyag-kombináció azonosítása, amely javítja egy térhálós cefalosporin-glikopeptid tárolási stabilitását, különösen nagy kihívás, mivel az ilyen vegyületek tartalmaznak mind cefalosporin, mind glikopeptid molekularészt ugyanabban a molekulában.

A TALÁLMÁNY ÖSSZEFOGLALÁSA

[0017] A jelen találmány rendelkezésre bocsát I képletű vegyületet:



ahol x értéke az 1 – 2 tartományban van.

[0018] Felismertük, hogy az ilyen hidrokloridsók jelentősen megnövekedett tárolási stabilitással rendelkeznek szobahőmérsékleten és hűtött hőmérsékleten a megfelelő trihidrokloridsókhoz viszonyítva. Emellett az ilyen hidrokloridsók tárolási stabilitásáról megállapítottuk, hogy tovább javul szacharózt és glicint tartalmazó készítményekben.

[0019] Egy kiviteli alakban x értéke 1, azaz az I képletű vegyület monohidrokloridsó. Másik kiviteli alakban x értéke 2, azaz az I képletű vegyület dihidrokloridsó.

[0020] Egy másik aspektusban a jelen találmány gyógyszerkészítményt bocsát rendelkezésre, amely tartalmaz I képletű vegyületet. Egy kiviteli alakban a gyógyszerkészítmény tartalmaz gyógyászatilag elfogadható hordozóanyagot és I képletű vegyületet. Speciális kiviteli alakban a gyógyszerkészítmény tartalmaz szacharózt és glicint.

[0021] Egy még további kiviteli alakban a gyógyszerkészítmény tartalmaz:

- (a) I képletű vegyületet;
 - (b) 0,5 – 2,0 tömegrész szacharózt; és
 - (c) glicint 0,5 – 2,0 tömegrész (mint a szabad bázis ekvivalens) mennyiségben;
- ahol a szacharóz és glicin tömegrészét az I képletű vegyület tömegrészére (mint a szabad bázis ekvivalens) vonatkoztatjuk.

[0022] Egy speciális kiviteli alakban a gyógyszerkészítmény liofilizált készítmény. Egy másik speciális kiviteli alakban a gyógyszerkészítmény tartalmaz 1,0 tömegrész szacharózt; és 1,5 tömegrész glicint. Egy még további speciális kiviteli alakban a gyógyszerkészítményben az I képletű vegyület tisztaságában való változás 10 %-nál kevesebb nagyteljesítményű folyadékkromatográfiás eljárással mérve 12 hónapig tartó, a 18 °C – 25 °C tartományban levő hőmérsékleten történő tárolás után.

[0023] A jelen találmány használható páciens bakteriális fertőzésének kezelési eljárásában I képletű vegyület alkalmazásával. Egy kiviteli alakban az eljárás tartalmazza I képletű vegyület páciensnek történő beadását. Másik kiviteli alakban az eljárás tartalmazza gyógyszerkészítmény páciensnek történő beadását, amely gyógyszerkészítmény tartalmaz gyógyászatilag elfogadható hordozóanyagot és I képletű vegyületet.

[0024] Egy másik aspektusban a jelen találmány I képletű vegyületet bocsát rendelkezésre terápiában való alkalmazásra. Egy kiviteli alakban a terápiában való alkalmazás bakteriális fertőzés kezelésére szolgál.

[0025] I képletű vegyületet rendelkezésre bocsáthatunk gyógyszer előállításában való alkalmazásra. Az egyik kiviteli alakban a gyógyszer bakteriális fertőzés kezelésére szolgál.

[0026] Egy másik aspektusban a jelen találmány eljárást bocsát rendelkezésre I képletű vegyület előállítására. Az egyik kiviteli alakban az eljárás tartalmazza a következő lépéseket:

- (a) vizes kompozíció előállítása, amely tartalmaz 26-[[[3-[[[(Z)-[1-(2-amino-5-klór-4-tiazolil)-2-[[[(6R,7R)-2-karboxi-8-oxo-3-(piridiniometil)-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]okt-2-én-7-il]amino]-2-oxoetilidén]amino]oxi]propil]amino]karbonil]-26-dekarboxivankomicint és hidrogén-kloridot 1:1 – 1:2 molarányban;
- (b) a vizes kompozíció liofilizálása I képletű vegyület előállításához.

[0027] Egy másik aspektusban a jelen találmány terméket bocsát rendelkezésre, amelyet az itt leírt eljárással állítunk elő.

[0028] Egy másik aspektusban a jelen találmány eljárást bocsát rendelkezésre a 26-[[[3-[[[(Z)-[1-(2-amino-5-klór-4-tiazolil)-2-[[[(6*R*,7*R*)-2-karboxi-8-oxo-3-(piridíniometil)-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]okt-2-én-7-il]amino]-2-oxoetilidén]amino]-oxi]propil]amino]-karbonil]-26-dekarboxivankomicin tárolás alatti bomlásának csökkentésére. Az egyik kiviteli alakban az eljárás tartalmazza (a) I képletű vegyület előállítását és (b) I képletű vegyület tárolását a -25 °C – 25 °C tartományban levő hőmérsékleten. Egy másik kiviteli alakban az I képletű vegyületet 2 °C – 8 °C hőmérsékleten tároljuk.

[0029] Egy további kiviteli alakban az eljárás tartalmazza gyógyszerkészítmény tárolását, amely tartalmaz (a) I képletű vegyületet; (b) 0,5 – 2,0 tömegrész szacharózt; és (c) glicint 0,5 – 2,0 tömegrész (mint a szabad bázis ekvivalens) mennyiségben; ahol a szacharóz és glicin tömegrészét az I képletű vegyület) tömegrészére (mint a szabad bázis ekvivalens) vonatkoztatjuk, -25 °C – 25 °C tartományban levő hőmérsékleten. Egy másik kiviteli alakban a gyógyszerkészítményt 2 °C – 8 °C hőmérsékleten tároljuk.

[0030] A jelen találmány más aspektusait és kiviteli alakjait a jelen leírásban ismertetjük.

A RAJZOK RÖVID LEÍRÁSA

[0031] A jelen találmány különböző aspektusait a kísérő rajzokra való utalással szemléltetjük.

Az 1. Ábra mutatja a változást a tisztaságban (százalék) az idő (hónapok) függvényében hűtött hőmérsékleten tárolt 26-[[[3-[[[(Z)-[1-(2-amino-5-klór-4-tiazolil)-2-[[[(6*R*,7*R*)-2-karboxi-8-oxo-3-(piridíniometil)-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]okt-2-én-7-il]amino]-2-oxoetilidén]amino]oxi]propil]amino]karbonil]-26-dekarboxivankomicin mono-, di- és trihidrokloridsó-jára vonatkozóan.

A 2. Ábra mutatja a változást a tisztaságban (százalék) az idő (hónapok) függvényében a szobahőmérsékleten tárolt 26-[[[3-[[[(Z)-[1-(2-amino-5-klór-4-tiazolil)-2-[[[(6*R*,7*R*)-2-karboxi-8-oxo-3-(piridíniometil)-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]okt-2-én-7-il]amino]-2-oxoetilidén]amino]oxi]propil]amino]karbonil]-26-dekarboxivankomicin mono-, di- és trihidroklorid só-jára vonatkozóan.

A 3. Ábra mutatja a változást a tisztaságban (százalék) az idő (hónapok) függvényében olyan készítményekre vonatkozóan, amelyek tartalmaznak (a) 26-

[[[3-[[[(Z)-[1-(2-amino-5-klór-4-tiazolil)-2-[[[(6*R*,7*R*)-2-karboxi-8-oxo-3-(piridíniometil)-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]okt-2-én-7-il]amino]-2-oxoetilidén]amino]oxi]propil]amino]karbonil]-26-dekarboxivankomicin-mono-, -di- vagy trihidrokloridsót; (b) szacharózt; és (c) glicint; ahol a készítményt szobahőmérsékleten tároltuk.

A 4. Ábra mutatja a változást a tisztaságban (százalék) az idő (hónapok) függvényében a 26-[[[3-[[[(Z)-[1-(2-amino-5-klór-4-tiazolil)-2-[[[(6*R*,7*R*)-2-karboxi-8-oxo-3-(piridíniometil)-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]okt-2-én-7-il]amino]-2-oxoetilidén]amino]oxi]propil]amino]karbonil]-26-dekarboxivankomicin-monohidrokloridsó és egy készítmény esetében, amely tartalmazza (a) a monohidrokloridsót; tartalmaz (b) szacharózt; és (c) glicint; ahol a monohidrokloridsót és a készítményt szobahőmérsékleten tároltuk.

Az 5. Ábra mutatja a változást a tisztaságban (százalék) az idő (hónapok) függvényében a 26-[[[3-[[[(Z)-[1-(2-amino-5-klór-4-tiazolil)-2-[[[(6*R*,7*R*)-2-karboxi-8-oxo-3-(piridíniometil)-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]okt-2-én-7-il]amino]-2-oxoetilidén]amino]oxi]propil]amino]karbonil]-26-dekarboxivankomicin-dihidrokloridsó és egy készítmény esetében, amely tartalmazza (a) a dihidrokloridsót; tartalmaz (b) szacharózt; és (c) glicint; ahol a dihidrokloridsót és a készítményt szobahőmérsékleten tároltuk.

A TALÁLMÁNY RÉSZLETES LEÍRÁSA

[0032] A jelen találmány I képletű vegyületekre vonatkozik. Az ilyen vegyületek a hidrogén-klorid és a 26-[[[3-[[[(Z)-[1-(2-amino-5-klór-4-tiazolil)-2-[[[(6*R*,7*R*)-2-karboxi-8-oxo-3-(piridíniometil)-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]okt-2-én-7-il]amino]-2-oxoetilidén]amino]oxi]propil]amino]karbonil]-26-dekarboxivankomicin savaddíciós sói. Az I képletű vegyületekben bármelyik atom, amely protonálható a hidrogén-kloriddal (így például egy aminocsoport vagy karbonsavcsoport) protonálható só képződéséhez, és minden ilyen forma a jelen találmány körébe tartozik, amennyiben nem jelezzük másként.

Meghatározások

[0033] Amikor a jelen találmányt leírjuk, a következő kifejezések az alábbi jelentésekkel bírnak, amennyiben nem jelezzük másként.

[0034] A "gyógyászatiilag elfogadható só" kifejezés olyan sót jelent, amely egy páciensnek vagy egy emlősnek, pl. egy embernek való beadásra (adagolásra) elfogadható (például olyan sók, amelyek emlős számára elfogadható biztonsággal rendelkeznek egy adott dózistartományban). Reprezentatív gyógyászatiilag elfogadható sók többek között az ecet-, aszkorbin-, benzolszulfon-, benzoe-, kámforszulfon-, citrom-, etánszulfon-, 1,2-etándiszulfon-, fumár-, gentizin-, glükon-, glükoron-, glutamin-, hippur-, hidrobrom-, hidroklor-, izetion-, tej-, laktobion-, malein-, alma-, mandula-, metánszulfon-, nyálka-, naftalinszulfon-, naftalin-1,5-diszulfon-, natalin-2,6-diszulfon-, nikotin-, salétrom-, orot-, pamoe-, pantotén-, foszfor-, borostyánkő-, kén-, borkő-, p-toluolszulfon- és xinafoesav és a hasonló savak sói.

[0035] A "hűtött hőmérséklet" körülbelül 2 °C – körülbelül 8 °C hőmérsékletet jelent.

[0036] A "szobahőmérséklet" kifejezés egy kémiai laboratóriumban levő környezeti hőmérsékletet jelent, amely jellemzően körülbelül 18 °C – körülbelül 25 °C.

[0037] A "terápiásan hatásos mennyiség" kifejezés olyan mennyiséget jelent, amely elegendő a kezelés kiváltására, amikor ilyen kezelést igénylő páciensnek beadjuk.

[0038] A "kezelése" vagy "kezelés" kifejezés jelentése: (a) betegség vagy orvosi ellátást igénylő állapot előfordulásának megelőzése, azaz egy páciens vagy alany profilaktikus kezelése; (b) betegség vagy orvosi ellátást igénylő állapot javítása, azaz a betegség vagy orvosi ellátást igénylő állapot megszüntetése vagy azok regressziójának kiváltása egy páciensben; (c) betegség vagy orvosi ellátást igénylő állapot visszaszorítása, azaz a betegség vagy orvosi ellátást igénylő állapot fejlődésének lassítása vagy megállítása egy páciensben; vagy (d) a betegség vagy orvosi ellátást igénylő állapot tüneteinek enyhítése egy páciensben.

Általános szintetikus eljárások

[0039] Az I képletű vegyületeket jellemzően úgy állítjuk elő, hogy először biztosítunk vagy készítünk egy vizes kompozíciót, amely tartalmaz 26-[[[3-[(Z)-[1-(2-amino-5-klór-4-tiazolil)-2-[[[(6R,7R)-2-karboxi-8-oxo-3-(piridiniometil)-5-tia-1-

azabicyclo[4.2.0]okt-2-én-7-il]amino]-2-oxoetilidén]amino]oxi]propil]amino]karbonil]-26-dekarboxivankomicint és 1-2 mólekvalens hidrogén-kloridot. A vizes kompozíciót ezután liofilizáljuk I képletű vegyület előállítására.

[0040] A vizes kompozíciót jellemzően úgy állítjuk elő, hogy megfelelő mennyiségű híg vizes hidrogén-klorid-oldatot (így például 1 N vizes hidrogén-klorid-oldatot) adunk 26-[[[3-[(Z)-[1-(2-amino-5-klór-4-tiazolil)-2-[[[(6R,7R)-2-karboxi-8-oxo-3-(piridíniometil)-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]okt-2-én-7-il]amino]-2-oxoetilidén]amino]oxi]propil]amino]karbonil]-26-dekarboxivankomicin vizes kompozíciójához. A vegyületet tartalmazó vizes kompozíciót általában analizáljuk, például HPLC eljárással, a vizes oldatban jelen levő vegyület mennyiségének meghatározására. Miután a vegyület mennyisége ismert, a hidrogén-klorid megfelelő mennyiségét adjuk hozzá oly módon, hogy a képződött vizes kompozíció 1 – 2 mólekvalens hidrogén-kloridot tartalmazzon a vegyület mólekvalensére számítva. A hidrogén-kloridot jellemzően a -10 °C – 25 °C tartományban levő hőmérsékleten adagoljuk.

[0041] Bizonyos esetekben a vizes oldat már tartalmazhat valamennyi hidrogén-kloridot (például 1 mólekvalensnél kevesebbet), és ilyen esetekben a vizes oldatban már jelenlevő hidrogén-klorid mennyiségét figyelembe vesszük, amikor a további hidrogén-kloridot adagoljuk. Más esetben, ha a 26-[[[3-[(Z)-[1-(2-amino-5-klór-4-tiazolil)-2-[[[(6R,7R)-2-karboxi-8-oxo-3-(piridíniometil)-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]okt-2-én-7-il]amino]-2-oxoetilidén]amino]oxi]propil]amino]karbonil]-26-dekarboxivankomicint tartalmazó vizes oldat 2 ekvivalensnél több hidrogén-kloridot tartalmaz, a vizes oldatot semlegesíthetjük bázissal, így például alkáli-hidrogén-karbonáttal vagy alkáli-karbonáttal, hogy beállítsuk a hidrogén-klorid és a vegyület molarányát az 1 – 2 tartományba. Példaként említjük, hogy használhatunk bázisként nátrium-hidrogén-karbonátot. A bázist jellemzően híg vizes oldat formájában, például 5 %-os vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldatként adjuk a vizes oldathoz. A bázist jellemzően a -10 °C – 25 °C tartományban levő hőmérsékleten adjuk a vizes oldathoz.

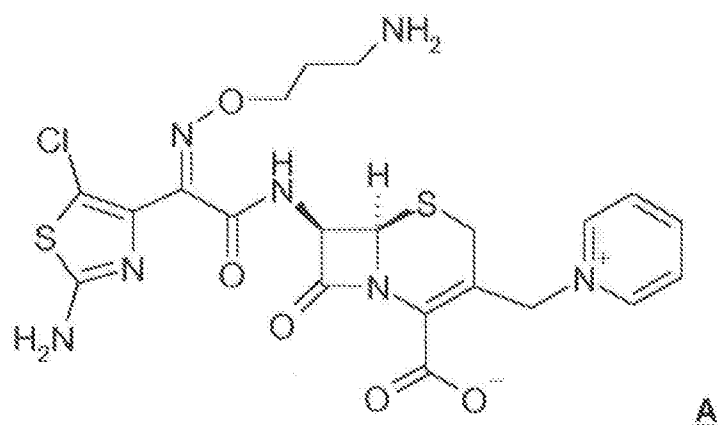
[0042] Amikor ilyen vizes kompozíciókat leírunk, felismerhető, hogy a hidrogén-klorid protonálja a vegyületet oly módon, hogy a vizes kompozíció tartalmazza a hidrogén-klorid és a vegyület savaddíciós sóját. Így a vegyület és hidrogén-klorid molarányára történő bármely utalás a savaddíciós sók formájában levő komponensek molarányaként értendő.

[0043] A vegyületet és az 1-2 mólekvalens hidrogén-kloridot tartalmazó vizes kompozíció előállítását követően a vizes kompozíciót jellemzően liofilizáljuk I képletű vegyület liofilizált porként való előállítására. A liofilizálást általában (-60 °C) – (-20 °C) tartományban levő hőmérsékleten végezzük csökkentett, 20 torr (Hgmm) – 100 torr, így például 40 torr – 60 torr tartományban levő nyomáson. A liofilizálást általában 48 óra – 200 óra hosszát végezzük, amíg az illékony komponenseket lényegében véve el nem távolítottuk. A liofilizálás után az I képletű vegyületet liofilizált porként kapjuk.

[0044] Más esetben az I képletű vegyületet kicsaphatjuk és szűréssel vagy centrifugálással elkülöníthetjük. Használhatunk például feleslegben lévő szerves hígítószerként az I képletű vegyület vizes kompozícióból való kicsapására. Megfelelő szerves hígítószernek többek között, szemléltetésképpen, az acetónitril, metanol, etanol és az aceton. Kívánt esetben a csapadékot adott esetben moshatjuk megfelelő szerves hígítószerrel. Amikor például acetont használunk az I képletű vegyület kicsapására, a képződött csapadékot adott esetben acetonnal mossuk és utána szárítjuk. Az elkülönítési eljárást jellemzően 0 °C – 30 °C-on, jellemzően az 5 °C – 20 °C tartományban levő hőmérsékleten, és az összes szűrési, mosó és szárítási lépést közömbös, így például nitrogén vagy argon atmoszféra alatt végezzük.

[0045] Eljárások a 26-[[[3-[[[(Z)-[1-(2-amino-5-klór-4-tiazolil)-2-[[[(6R,7R)-2-karboxi-8-oxo-3-(piridíniometil)-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]okt-2-én-7-il]amino]-2-oxoetilidén]amino]oxi]propil]amino]karbonil]-26-dekarboxivankomicin előállítására a szakirodalomban ismertek. Ennek a vegyületnek az előállítását például leírják a következő irodalmi helyeken: US 6,974,797 B2, és Long és mtsai, J. Antibiot. 61(10): 603-614 (2008).

[0046] Szemléltetésképpen, a vankomicint vagy sóját reagáltathatjuk a következő képletű **A** vegyülettel:



vagy sójával, peptid-kapcsoló reagens jelenlétében 26-[[[3-[[[(Z)-[1-(2-amino-5-klór-4-tiazolil)-2-[[[(6*R*,7*R*)-2-karboxi-8-oxo-3-(piridíniometil)-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]okt-2-én-7-il]amino]-2-oxoetilidén]amino]oxi]propil]amino]-karbonil]-26-dekarboxivankomicin vagy sója előállítására.

[0047] Ezt a reakciót jellemzően úgy végezzük, hogy a vankomicint vagy sóját érintkezésbe hozzuk 1 – 1,1 mólekivalens peptid-kapcsoló reagenssel hígítószerben, így például DMF-ben, DMSO-ban vagy ezek keverékében. Ezt a reakciót jellemzően a -10 °C – 10 °C tartományban levő hőmérsékleten végezzük 10 percig – 60 percig vagy addig, amíg a reakció alapján véve teljesen be nem fejeződik. Ezután 0,9 – 1,1 mólekivalens mennyiséget az **A** vegyületből vagy sójából hígítószerben, így például DMF-ben, DMSO-ban vagy ezek elegyében az aktivált vankomicin-származékhoz adunk. Az **A** vegyület hozzáadása után amint, így például diizopropiletilamint adunk a keverékhez 2 – 10 mólekivalens (így például 5 mólekivalens) mennyiségben. Az amint jellemzően olyan sebességgel adagoljuk, hogy a reakcióhőmérsékletet a -10 °C – 5 °C tartományban tartjuk. A reakcióelegyet ezután jellemzően a -10 °C – 5 °C tartományban levő hőmérsékleten tartjuk 0,5 – 3 óra hosszat, vagy addig, amíg a reakció alapján véve be nem fejeződik.

[0048] Különböző peptid-kapcsoló reagenseket használhatunk ebben a reakcióban. Reprezentatív példa többek között a benzotriazol-1-iloxitripirrolidinofoszfónium-hexafluorfoszfát (PyBOP) 1-hidroxi-7-azabenzotriazollal (HOAt) vagy anélkül; O-(6-klór-1-hidroxibenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilurónium-tetrafluorborát (TCTU); O-(6-klórbenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametilurónium-hexafluorfoszfát (HCTU); O-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametilurónium-tetrafluorborát (TBTU); 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolínium-klorid (DMTMM); 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)karbodiimid

(EDCI) HOAt-tal és dietilcianofoszfónáttal (DECP). Egy kiviteli alakban a peptid-kapcsoló reagens 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolínium-klorid.

[0049] Miután a kapcsolási reakció befejeződött, a reakcióterméket elkülönítjük és tisztítjuk szokásos eljárásokkal, ilyenek például a kicsapás és szűrés, oszlopkromatográfia és HPLC.

[0050] Az A vegyület ismert a szakterületen. Az A vegyületet előállíthatjuk például az US 6,974,797 B2 (A) példájában (27. oszlop 51. sor - 30. oszlop 56. sor) vagy a Long és mtsai [J. Antibiot. 61(10): 603-614. (2008) (Cox Synthon 18, 611-612. oldal)] által leírt módon. Eljárásokat az A vegyület előállítására a Példákban is leírunk.

[0051] A vankomicin szintén ismert a szakterületen. Például vankomicin-hidroklorid a kereskedelembe kapható a Sigma-Aldrich (St. Louis, MO 63103) és a Haorui Pharma-Chem Inc. (Irvine, CA 92618) cégtől.

[0052] Előállítás után a jelen találmányban használt 26-[[[3-[[[(Z)-[1-(2-amino-5-klór-4-tiazolil)-2-[[[(6*R*,7*R*)-2-karboxi-8-oxo-3-(piridíniometil)-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]okt-2-én-7-il]amino]-2-oxoetilidén]amino]oxi]propil]amino]karbonil]-26-dekarboxivankomicint tisztíthatjuk fordított fázisú HPLC vagy más kromatográfiás eljárásokkal.

[0053] Például a vegyületet tisztíthatjuk poli(sztírol-divinilbenzol) (PS-DVB) gyanták alkalmazásával. A PS-DVB gyanta, amelyet a vegyület tisztítására használunk, jellemzően rideg, makropórusos típusú gyanta, amelynek pórusmérete körülbelül 100 angström – körülbelül 1000 angström, és szemcsemérete körülbelül 10 µm – körülbelül 50 µm. Egy alkalmazásra megfelelő reprezentatív gyanta a PLRP-S (Agilent Technologies, Santa Clara CA 95051), amelynek pórusmérete körülbelül 100 angström, és szemcsemérete körülbelül 50 µm.

[0054] A tisztításhoz használt eluálószer általában tartalmaz vizes-savas oldatot változó mennyiségű poláros szerves oldószerral. Reprezentatív poláros szerves oldószerek többek között az acetonitril, etanol, izopropanol és a metanol. Megfelelő savak többek között az ecetsav, trifluorecetsav és a hidrogén-klorid. Az eluálószer tartalmazhat puffert is, így például acetát puffert vagy foszfát puffert. Egy kiviteli alakban az eluálószer tartalmaz vizes acetát puffert (100 mM) 2 térf/térf% – 13 térf/térf% mennyiségű acetonitrillel.

[0055] Az alkalmazott tisztítási eljárástól függően, végezhetünk sócserét a vegyület hidrokloridsójának előállítására. Amikor például a tisztítási eljárásban

alkalmazott sav hidrogén-kloridtól eltérő sav (azaz ecetsav vagy trifluorecetsav), jellemzően sócserét végzünk a hidrokloridsó képzésére.

[0056] A sócserét általában PS-DVB gyantával végezzük, amint azt itt a tisztításra leírjuk. A vegyület sóját jellemzően a PS-DVB gyantára töltjük, és utána a gyantát vizes hidrogén-klorid-oldattal eluáljuk, amely változó mennyiségben poláros szerves oldószert tartalmaz. Reprezentatív poláros szerves oldószer többek között az acetonitril, etanol, izopropanol és a metanol. Az alkalmazott poláros szerves oldószer mennyisége általában 10 térf/térf% – 80 térf/térf%; ezen belül 10 térf/térf% – 50 térf/térf%; így például 10 térf/térf% – 20 térf/térf%. Egy kiviteli alakban a sócseréhez használt eluens 10 mM vizes hidrogén-kloridot tartalmaz 20 térf/térf% acetonitrillel.

Gyógyszerkészítmények

[0057] I képletű vegyületeket jellemzően gyógyszerkészítmény formájában adagolunk egy páciensnek. Az ilyen gyógyszerkészítmények tartalmazhatnak bármilyen elfogadható hordozó- vagy segédanyagot. Az adott hordozóanyagot vagy hordozóanyag-kombinációkat különböző tényezőktől függően választjuk meg, ilyenek például a beadás módja, a komponensek kompatibilitása és a készítmény stabilitása.

[0058] Gyógyszerkészítmények előállításának szokásos technikái a szakterületen ismertek, és le vannak írva például a következő kézikönyvben: REMINGTON: THE SCIENCE és PRACTICE OF PHARMACY (REMINGTON: THE SCIENCE & PRACTICE OF PHARMACY), Pharmaceutical Press, Philadelphia, PA; 21st Ed. (Október 7, 2011). Emellett az ilyen készítményekhez szükséges szokásos összetevők a kereskedelemben kaphatók, például a Sigma-Aldrich cégtől (St. Louis, MO 63178), és más kereskedelmi szállítóktól.

[0059] A gyógyszerkészítményt jellemzően úgy állítjuk elő, hogy I általános képletű vegyületet gyógyászatilag elfogadható hordozóanyaggal és bármilyen, adott esetben jelen levő összetevővel alaposan és bensőségesen összekeverünk.

[0060] Egy kiviteli alakban a gyógyszerkészítmény alkalmas parenterális adagolásra, különösen intravénás adagolásra. Az ilyen gyógyszerkészítmények jellemzően tartalmaznak steril, fiziológiásan elfogadható vizes hordozó-oldatot, amely tartalmaz I képletű vegyületet. Egy kiviteli alakban a készítmény

pirogénmentes. Adott esetben a hordozó-oldat tartalmazhat más komponenseket, ilyenek például cukrok, aminosavak és elektrolitok.

[0061] Reprezentatív, fiziológiásan elfogadható hordozó-oldat többek között, példaként, a steril injekciós víz, USP; dextróz injekció, USP (például 2,5, 5,0, 10, 20 % dextrózt, pl. 5 % dextrózt tartalmazó injekció (D5/W)); dextróz és nátrium-klorid injekció, USP (amely például 2,5 – 10 % változó mennyiségű dextrózt és 0,12 (19 mEq nátrium) – 0,9 % (154 mEq nátrium)) változó mennyiségű nátrium-kloridot tartalmaz; mannit injekció, USP (például 5, 10, 15, 20 és 25 % mannit); Ringer-injekció, USP (amely például 147 mEq nátriumot, 4 mEq káliumot, 4,5 mEq kalciumot és 156 mEq kloridot tartalmaz literenként); laktált Ringer-injekció, USP (amely például 2,7 mEq kalciumot, 4 mEq káliumot, 130 mEq nátriumot és 28 mEq laktátot tartalmaz literenként); és nátrium-klorid injekció, USP (amely például 0,9 % nátrium-kloridot tartalmaz).

[0062] Amikor az I képletű vegyületet egy páciensnek adagoljuk, jellemzően hígítjuk 0,5 ml – 10 ml vizes hordozóval az I képletű vegyület egy mg-jára számítva, így például 0,6 – 8 ml-rel mg-onként.

[0063] Más esetben a gyógyszerkészítmény lehet szilárd formában, amely alkalmas rekonstitúcióra és azt követően parenterális beadásra. Az ilyen készítmények jellemzően steril liofilizált készítmény formájában vannak, amelyet felhasználás előtt steril, fiziológiásan elfogadható vizes hordozóanyaggal hígítunk. Ebben a kiviteli alakban a gyógyszerkészítmény jellemzően tartalmaz I képletű vegyületet és gyógyászati lag elfogadható hordozóanyagot. Reprezentatív hordozóanyagok az ilyen gyógyszerkészítményekben való felhasználásra többek között, példaként, a szacharóz, mannit, dextróz, dextrán, laktóz, glicin vagy ezek kombinációi.

[0064] Egy kiviteli alakban a gyógyszerkészítmény tartalmaz (a) I képletű vegyületet, (b) szacharózt és (c) glicint vagy gyógyászati lag elfogadható sóját. Az ilyen készítmények jellemzően 0,5 – 2,0 tömegrész, pl. 1,0 tömegrész szacharózt tartalmaznak az I képletű vegyület egy tömegrészére (mint a szabad bázis ekvivalens) vonatkoztatva; és glicint 0,5 – 2,0 tömegrész, pl. 1,5 tömegrész (mint a szabad bázis ekvivalens) mennyiségben az I képletű vegyület egy tömegrészére (mint a szabad bázis ekvivalens) vonatkoztatva. Egy kiviteli alakban a gyógyszerkészítmény 1,0 tömegrész szacharózt és glicint 1,5 tömegrész (mint a szabad bázis ekvivalens) mennyiségben tartalmaz az I képletű vegyület egy

tömegrészére (mint a szabad bázis ekvivalens) vonatkoztatva. Az ilyen gyógyszerkészítmények például tartalmazhatnak 0,5 mg – 2,0 mg szacharózt és glicint 1,0 mg – 2,0 mg (mint a szabad bázis ekvivalens) mennyiségben az I képletű vegyület 1 milligrammjára (mint a szabad bázis ekvivalens) vonatkoztatva, így például 1,0 mg szacharózt és 1,5 mg (mint a szabad bázis ekvivalens) glicint az I képletű vegyület 1 milligrammjára (mint a szabad bázis ekvivalens) vonatkoztatva.

[0065] Más kiviteli alakban a gyógyszerkészítmény tartalmaz (a) 10 tömeg% – 60 tömeg% I képletű vegyületet (szabad bázis ekvivalens); (b) 10 tömeg% – 60 tömeg% szacharózt; és (c) 10 tömeg% – 80 tömeg% glicint (szabad bázis ekvivalens). Ez a kiviteli alak magában foglal például olyan gyógyszerkészítményt, amely tartalmaz (a) 20 tömeg% – 50 tömeg% I képletű vegyületet (szabad bázis ekvivalens); (b) 20 tömeg% – 50 tömeg% szacharózt; és (c) 20 tömeg% – 70 tömeg% glicint (szabad bázis ekvivalens); így például olyan gyógyszerkészítményt, amely tartalmaz (a) 25 tömeg% – 35 tömeg% I képletű vegyületet (szabad bázis ekvivalens); (b) 25 tömeg% – 35 tömeg% szacharózt; és (c) 30 tömeg% – 50 tömeg% glicint (szabad bázis ekvivalens); a készítmény teljes tömegére vonatkoztatva.

[0066] Egy kiviteli alakban a gyógyszerkészítmény liofilizált por. A liofilizált por jellemzően steril, és hermetikusan lezárt fiolába vagy ampullába vagy hasonló tartályba van csomagolva.

Tárolási stabilitás

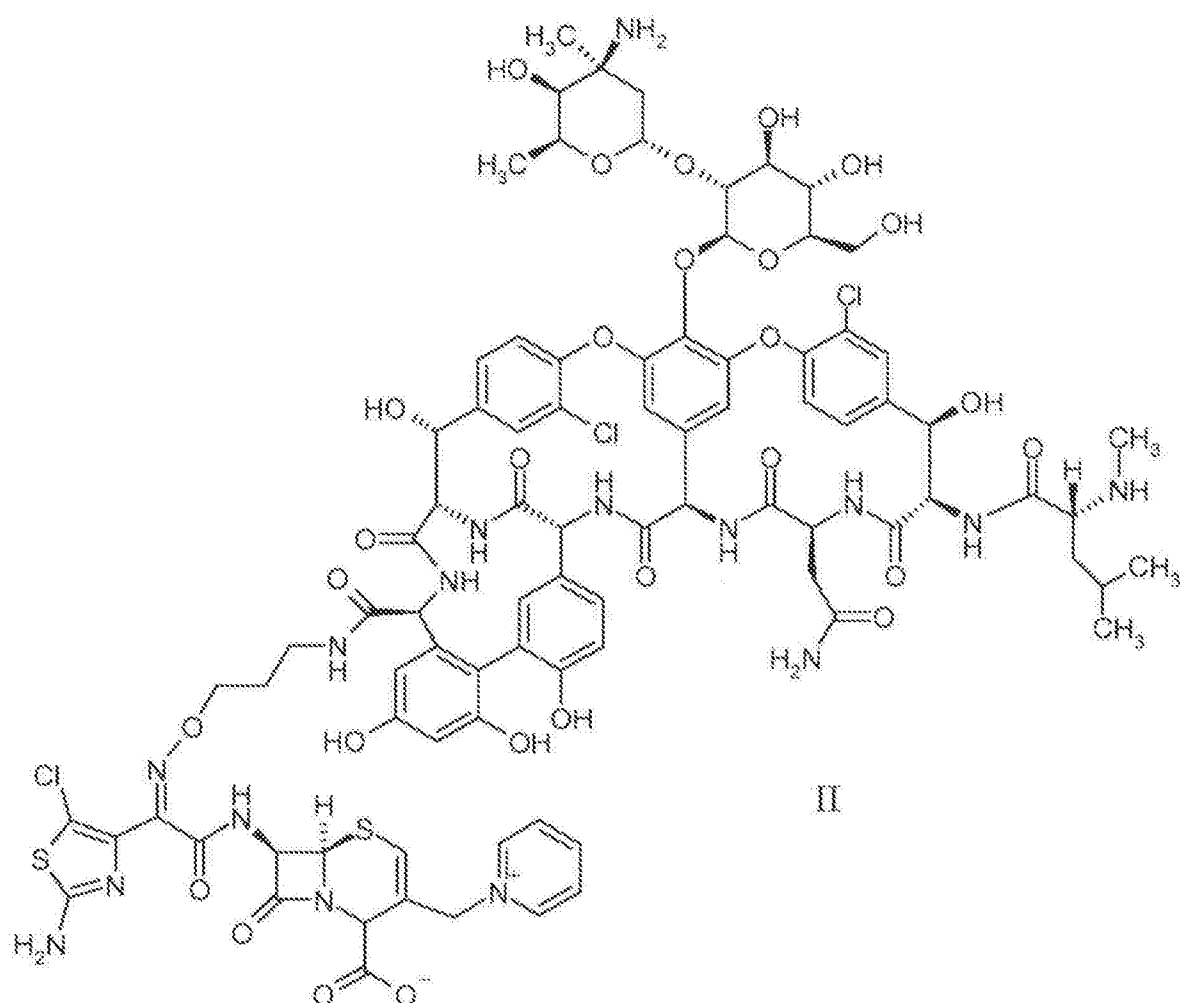
[0067] Az I képletű vegyületekkel kapcsolatban felismertük, hogy jelentősen javult tárolási stabilitással rendelkeznek a megfelelő trihidrokloridsóhoz viszonyítva. Emellett azt találtuk, hogy az I képletű vegyületek tárolási stabilitása tovább javul szacharózt és glicint tartalmazó készítményekben.

[0068] A 26-[[[3-[[[(Z)-[1-(2-amino-5-klór-4-tiazolil)-2-[[[(6R,7R)-2-karboxi-8-oxo-3-(piridiniometil)-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]okt-2-én-7-il]amino]-2-oxoetilidén]amino]-oxi]propil]amino]karbonil]-26-dekarboxivankomicin hidrokloridsója a szakterületen ismert. A trihidrokloridsót ismertették például a US 6,974,797 B2 számú szabadalmi leírásban (35. oszlop, 16-20. sor). Azt találták azonban, hogy tárolás során a trihidrokloridsó stabilitása jelentősen csökken. Amikor például

szobahőmérsékleten tárolták 12 hónapon át, a trihidrokloridsó tisztaságában való csökkenés nagyobb volt, mint 30 % (amint azt a 2. Ábra mutatja).

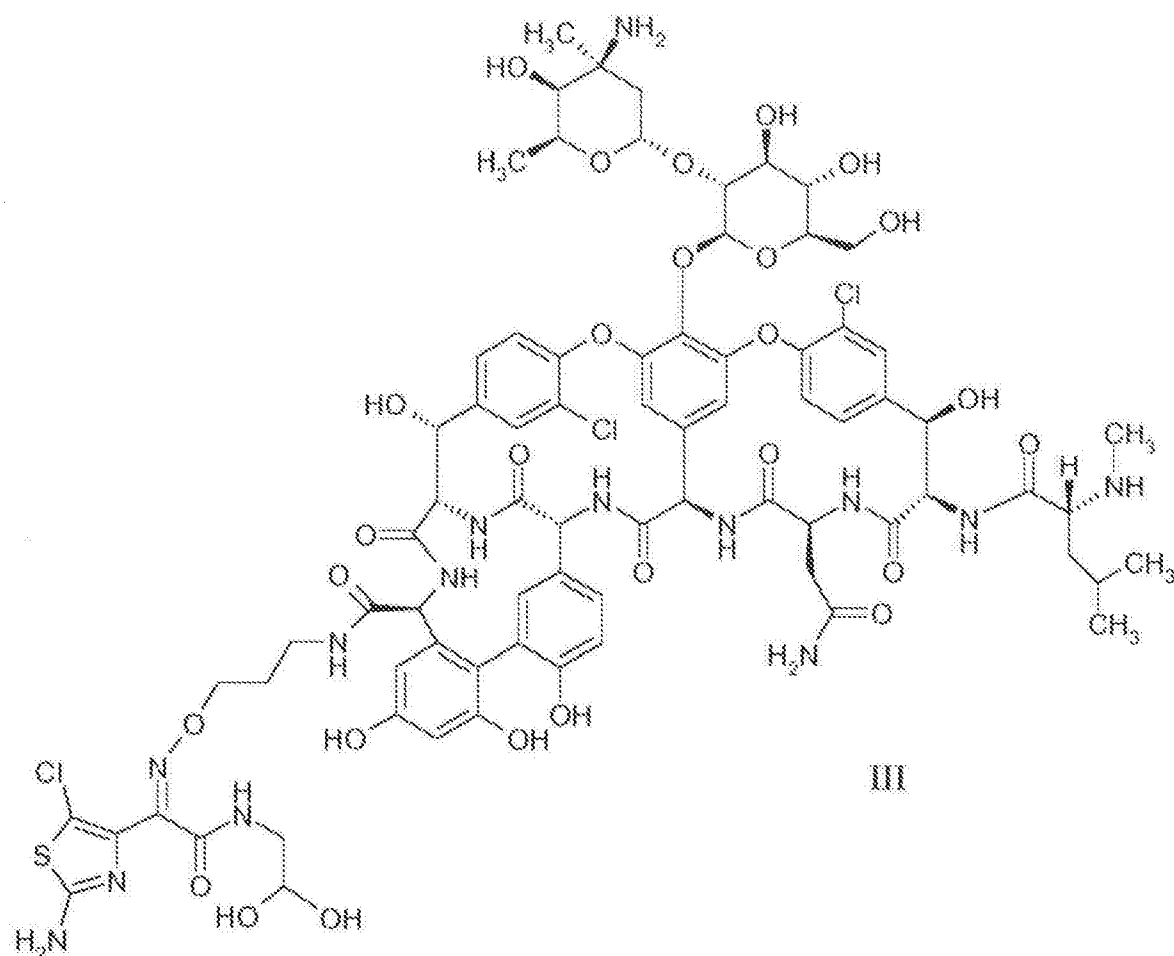
[0069] Az ilyen lebomlás aggasztó, mivel a lebomlási termékek különbözhetnek biológiai aktivitásukban vagy terápiás hatásukban az eredeti (szülő) molekulától. Lásd például J. Diana és mtsai közleményét [Journal of Chromatography A, 996:115-131. (2003)], amelyben vankomicin-szennyezéseket tárgyalnak.

[0070] Úgy gondolják, hogy a trihidrokloridsó egyik lebomlási terméke II képletű vegyület:



vagy sója. Erre a vegyületre B lebomlási terméként is utalunk. A II képletű vegyület egy kettős kötéssel kapcsolatos izomer, amelyben a kettős kötés a cefalosporin molekularészben izomerizálódott a Δ^3 helyzetből a Δ^2 helyzetbe. A cefalosporinsavak Δ^2 izomerjeiről azt közölték, hogy inaktívak. Lásd például Crocker és mtsai [J. Chem. Soc. (C), 1142. (1966)]; és Saab és mtsai [J. Pharm. Sci., 77(10), 906. (1988)] közleményét. Ezért fontos minimálisra csökkenteni a Δ^2 izomer képződését a vegyület tárolása alatt.

[0071] Egy másik lebomlási termékről azt gondolják, hogy III képletű hidrolízis termék:



vagy sója. A III képletű vegyületre A lebomlási termékként is utalunk.

[0072] Most felismertük, hogy az I képletű vegyületek stabilabbak a trihidrokloridsónál, amikor szobahőmérsékleten vagy hűtött hőmérsékleten tároljuk 12 hónapon át. Lásd például a 1. és 2. Ábrát.

[0073] Emellett az I képletű vegyületek stabilabbak szobahőmérsékleten, amikor szacharózzal és glicinnel vannak formulálva. Lásd például a 3., 4. és 5. Ábrát.

[0074] Egy egyik kiviteli alakban a gyógyszerkészítményben az I képletű vegyület tisztaságában bekövetkező változás (vagy csökkenés) kisebb, mint 10 % nagyteljesítményű folyadékkromatográfiás eljárással ("HPLC") mérve a 18 °C – 25 °C tartományban levő hőmérsékleten (szobahőmérsékleten) 12 hónapon át tartó tárolás után.

[0075] Másik kiviteli alakban a görbe alatti terület (AUC) az I képletű vegyületre vonatkozóan 10 %-nál kevesebbel csökken nagyteljesítményű folyadékkromatográfiás eljárással ("HPLC") mérve a gyógyszerkészítmény 18 °C –

25 °C tartományban levő hőmérsékleten (szobahőmérsékleten) 12 hónapon át tartó tárolása után.

[0076] Speciális kiviteli alakban a találmány gyógyszerkészítményt bocsát rendelkezésre, amely tartalmaz.

(a) I képletű vegyületet;

(b) 1,0 tömegrész szacharózt; és

(c) glicint 1,5 tömegrész (mint a szabad bázis ekvivalens) mennyiségben;

ahol a szacharóz és glicin tömegrésze az I képletű vegyület tömegrészére (mint a szabad bázis ekvivalens) van vonatkoztatva; és ahol a gyógyszerkészítményben az I képletű vegyület tisztaságában bekövetkező változás kisebb, mint 10 % nagyteljesítményű folyadékkromatográfiás eljárással mérve a 18 °C – 25 °C tartományban levő hőmérsékleten 12 hónapon át tartó tárolás után.

Hasznosság/használhatóság

[0077] 26-[[[3-[[[Z]-[1-(2-Amino-5-klór-4-tiazolil)-2-[[[(6R,7R)-2-karboxi-8-oxo-3-(piridíniometil)-5-tia-1-azabicyclo[[4.2.0]okt-2-én-7-il]amino]-2-oxoetilidén]amino]-oxi]propil]amino]karbonil]-26-dekarboxivankomicin és sói használhatók antibiotikumokként vagy baktericid szerekként Gram-pozitív baktériumok, többek között több hatóanyaggal szemben rezisztens organizmusok, így például meticillin-rezisztens *Staphylococcus aureus* (MRSA) és vankomicinre mérsékelten érzékeny *S. aureus* (VISA) ellen. Lásd például a következő irodalmi helyeket: Leuthner és mtsai, *Antimicrob. Agents Chemother.* 2010, 54(9):3799.; Hegde és mtsai, *Antimicrob. Agents Chemother.* 2012, 56(3):1578.; Blais és mtsai, *Antimicrob. Agents Chemother.* 2012, 56(3):1584.; és Tyrell és mtsai, *Antimicrob. Agents Chemother.* 2012, 56(4):2194.

[0078] Az I képletű vegyületek minimális gátló koncentrációját (MIC) különböző baktériumokkal és baktériumtörzsekkel szemben meghatározhatjuk standard eljárások, így például olyanok alkalmazásával, amelyeket a Clinical és Laboratories Standards Institute (CLSI) (Wayne, PA 19087) publikált. Lásd például a következő irodalmi helyet: CLSI. *Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically; Approved Standard - Ninth Edition*. CLSI Document M07-A9. Wayne, PA: Clinical and Laboratories Standards Institute; 2012.

[0079] I képletű vegyületeket jellemzően terápiásan hatásos mennyiségben adunk be bármely adagolási úton. A vegyületeket jellemzően parenterálisan, így például intravénásan adagoljuk. A vegyületeket beadhatjuk egyetlen napi dózisban vagy napi több dózisban. A kezelési rend megkívánhat hosszabb időn, például néhány napon vagy egy-hat héten vagy hosszabb időn át történő adagolást. A vegyület dózisonként beadott mennyiségét vagy az összes beadott mennyiséget jellemzően a páciens kezelőorvosa határozza meg, és ez olyan tényezőktől függ, mint amilyen a fertőzés természete és súlyossága, a páciens kora és általános egészségi állapota, a páciensnek a vegyülettel szembeni toleranciája, a fertőzést okozó mikroorganizmus(ok) és az adagolás útja.

[0080] Az I képletű vegyület reprezentatív dózisa 0,25 – 2,5 mg/kg/nap (szabad bázis ekvivalens), pl. 1 – 2 mg/kg/nap. Egy kiviteli alakban az I képletű vegyületet 2 mg/kg/nap dózisban adagoljuk (szabad bázis ekvivalens). Egy reprezentatív kezelési rend I képletű vegyület 2 mg/kg/nap dózisban (szabad bázis ekvivalens), napi egy alkalommal való beadásából áll 7 – 14 napon át.

[0081] Amikor fiziológiásan elfogadható vizes hordozóban adagoljuk, az I képletű vegyületet jellemzően intravénásan adagoljuk a páciensnek 0,5 órán – 2 órán át, így például 1 órán át.

[0082] Reprezentatív olyan fertőzésekkel vagy baktériumokkal kapcsolatos, orvosi ellátást igénylő állapotok, amelyek I képletű vegyülettel kezelhetőek vagy megelőzhetőek, többek között, például a Gram-pozitív baktériumok által okozott fertőzések, többek között bőr- és bőrszerkezet fertőzések, tüdőgyulladás, endocarditis, meningitis, szepszis, húgyút-fertőzések, véráram-fertőzések és osteomyelitis. Amikor ilyen állapotokat kezelünk, a páciens már lehet fertőzött a kezelendő mikroorganizmussal vagy fogékony lehet a fertőzésre, amely esetben az antibiotikus hatású szert megelőző jelleggel adjuk.

PÉLDÁK

[0083] A következő példákat a jelen találmány különböző reprezentatív kiviteli alakjainak és aspektusainak a szemléltetésére bocsátjuk rendelkezésre, és ezek semmilyen módon nem szándékozzák korlátozni a jelen találmány oltalmi körét, amennyiben másként nem jelezzük.

[0084] Vankomicin-hidrokloridot a Haorui Pharma-Chem Inc. cégtől (Irvine, California, USA) vásároltunk. 4-(4,6-Dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolínium-kloridot (DMTMM) az Ubichem Plc cégtől (Hampshire, UK) vásároltunk. 1-[[[(6*R*,7*R*)-7-Amino-2-karboxi-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]okt-2-én-3-il]metil]piridínium-klorid-monohidrokloridot (7-PYCA) a Zhejiang Hengdian Apelo Imp. & Exp. Co., Ltd. (Zhejiang, Kína) és az Aurisco Pharmaceuticals Limited (Shanghai, Kína) cégtől vásároltunk; vagy előállítható például a U.S. 4,258,041 számú szabadalmi leírásban ismertetett vagy más publikált eljárásokkal. Az összes többi reagenst, kiindulási anyagot és oldószert, amelyet a következő példákban használunk, kereskedelmi szállítótól (így például a Sigma-Aldrich Chemical Company cégtől (St. Louis, MO)) vásároltunk, és további tisztítás nélkül használtunk, amennyiben másként nem jelezzük.

[0085] A következő rövidítéseket használjuk: DMF = *N,N*-dimetilformamid; DMSO = dimetil-szulfoxid.

1. Példa

HPLC eljárás 26-[[[3-[[[(*Z*)-[1-(2-amino-5-klór-4-tiazolil)-2-[[[(6*R*,7*R*)-2-karboxi-8-oxo-3-(piridíniometil)-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]okt-2-én-7-il]amino]-2-oxoetilidén]amino]oxi]-propil]amino]karbonil]-26-dekarboxivankomicin minták tisztaságának meghatározására

[0086] 26-[[[3-[[[(*Z*)-[1-(2-amino-5-klór-4-tiazolil)-2-[[[(6*R*,7*R*)-2-karboxi-8-oxo-3-(piridíniometil)-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]okt-2-én-7-il]amino]-2-oxoetilidén]amino]oxi]propil]amino]karbonil]-26-dekarboxivankomicin és lebomlási termékeinek tesztmintáit vizsgáltuk HPLC rendszer alkalmazásával, amely kromatográfiás adatokhoz való szoftver által (Empower Software, Waters Corporation, Milford, MA 01757) kontrollált fotodióda tömb (array) detektorral (Agilent 1100 vagy 1200 HPLC System; Agilent Technologies Inc., Santa Clara, CA 95051) volt ellátva. Minden oldószert HPLC minőségű volt, és ezeket a Honeywell Burdick & Jackson (Muskegon, MI 49442) cégtől vásároltuk. A foszforsav (85 tömeg%-os) és a nátrium-dihidrogén-foszfát HPLC minőségű volt, és ezeket a Fluka (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO 63103) cégtől vásároltuk. Minden reagenst további tisztítás nélkül használtunk.

[0087] A teszt-mintákat 0,2 µm-es poli(vinilidén-fluorid) (PVDF) szűrőn szűrtük az analízis előtt, és az első 1 ml-t elöntöttük. A HPLC analízis körülményeit az A) Táblázatban foglaljuk össze.

A) Táblázat

HPLC analízis körülményei

Oszlop	Advanced Materials Technology Halo C18 oszlop, 2,7 µm, 4,6 x 150 mm		
Automata mintavevő (autosampler) hőm.	5,0 °C		
Oszlop hőm.	30,0 °C		
Hullámhossz	214 nm		
A mobilfázis	2:98 acetonitril:víz w/ 65 mM foszfát puffer pH = 2,0		
B mobilfázis	60:40 acetonitril:víz w/ 65 mM foszfát puffer pH = 2,0		
Minta oldószer	2:98 acetonitril:víz w/ 65 mM foszfát puffer pH = 3,2		
Minta konc.	0,25 mg/ml		
Injektált térfogat	7 µl		
Átfolyási sebesség	1,00 ml/perc		
Gradiens	Idő (perc)	A mobil fázis	B mobil fázis
	0	92,0 térf/térf%	8,0 térf/térf%
	93,0	70,0	30,0
	98,0	45,0	55,0
	98,1	5,0	95,0
	100,1	5,0	95,0
	100,2	92,0	8,0
	105,0	92,0	8,0

[0088] Az egyes minta-komponensek retenciós idői a B) táblázatban láthatók.

B) Táblázat

HPLC retenciós idők

Vegyület	Retenció idő (perc)
A lebomlási termék	23,4
B lebomlási termék	24,5
26-[[[3-[[[(Z)-[1-(2-amino-5-klór-4-tiazolil)-2-[[[(6R,7R)-2-karboxi-8-oxo-3-(piridíniometil)-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]-okt-2-én-7-il]amino]-2-oxoetilidén]amino]oxi]propil]amino]karbonil]-26-dekarboxivankomicin	27,2

[0089] A tesztminta-tisztaságot az integrált csúcs alatti terület (a görbe-alatti-terület vagy AUC) alapján határoztuk meg a vegyületre az összes integrált csúcs százalékaként. A vegyület koncentrációját (vizsgálati érték) egy tesztmintában referencia standarddal való összehasonlítással határoztuk meg.

2. Példa

GC eljárás maradék oldószer meghatározására

[0090] A 26-[[[3-[[[(Z)-[1-(2-amino-5-klór-4-tiazolil)-2-[[[(6R,7R)-2-karboxi-8-oxo-3-(piridíniometil)-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]-okt-2-én-7-il]amino]-2-oxoetilidén]amino]oxi]propil]amino]karbonil]-26-dekarboxivankomicin tesztmintáiban a maradék oldószerek meghatározásához gázkromatográfiás rendszert (Agilent GC 6890, Agilent Technologies, Santa Clara CA 9505) alkalmaztunk, amely gőztér automata mintavevővel (headspace autosampler) (Agilent 7694 Headspace Sampler) volt felszerelve. DB-624 GC oszlopot (30 m hossz x 0,53 mm ID (belső átmérő) x 3 µm) használtunk (Agilent, Part No. 125-1334).

[0091] Belső standard oldatot készítettünk oly módon, hogy 1-butanolt (4 ml) adtunk 1 literes mérőlombikba. DMSO-t (800 ml) adtunk hozzá, a keveréket alaposan összekevertük, majd további DMSO-t adagoltunk, hogy a teljes térfogatot 1 literre egészítsük ki.

[0092] Mindegyik tesztmintát (50 mg) átvittük egy 20 ml-es gőztér-fiolába (headspace vial), belső standard oldatot (1 ml) adtunk hozzá, és a képződött keveréket erőteljesen kevertük a minta feloldódásáig.

[0093] Kereskedelemben kapható, ismert tisztaságú oldószerekből referencia standardokat készítettünk, amelyek koncentrációja 2 mg/ml volt a belső standard oldatban. Minden referencia standard oldószert jellemzően kombináltunk egy referencia standard oldatba, amelyet háromszoros ismételéssel készítettünk el. Minden egyes referencia standard ismételéssel 1 ml oldatot adtunk a 20 ml-es gőztér fiolába, amelyet peremezéssel (crimp) zártunk le.

[0094] A GC analízis körülményeit a C) Táblázatban foglaljuk össze.

C) Táblázat

GC analízis körülményei

Vivőgáz	Hélium 2,60 ml/perc konstans áramlásnál		
GC kemence	Egyensúlyi idő = 1 perc Teljes futtatási idő = 29,7 perc		
GC kemence-felfűtés (ramp)	Felfűtési sebesség (°C/perc)	Végso hőmérséklet (°C/perc)	Futtatási idő (perc)
Kezdeti	---	30	0
1. lépcső	2	60	15
2. lépcső	10	140	23
3. lépcső	1	143	26
4. lépcső	10	160	29,7
Betáplálás	200 °C; 10:1 megosztási arány		
Gőztér mintavevő	Gőztér kemence = 85 °C Hurok(loop)-hőmérséklet = 100 °C Vezeték = 110 °C Fiola kiegyenlítődési idő = 10 perc, erőteljes rázás közben Fiola nyomás = 11 psi (He) 1 ml minta kacs		
Detektor	FID, 300 °C Hidrogénáram = 30 ml/perc Levegőáram = 400 ml/perc Nitrogén vivőgáz 30 ml/perc-nél		

[0095] A jellemző oldószerek GC retenciós időit az 1-butanol belső standardra vonatkoztatva a D) Táblázat mutatja. Az 1-butanol jellemzően körülbelül 19,0 percnél eluálódik.

D) Táblázat

Relatív GC retenciós idők az 1-butanolhoz viszonyítva

Oldószer	Relatív retenciós idő
Aceton	0,45
Acetonitril	0,50
1-Butanol	1,00
Dimetil-szulfoxid	1,38
Metil- <i>terc</i> -butil-éter	0,57

[0096] Egy tesztmintában a maradék oldószer mennyiségét a minta és a referencia standardok csúcsterületeinek összehasonlításával határoztuk meg.

3. Példa

terc-Butil-3-brómpropilkarbamát előállítása

[0097] Nátrium-hidroxid (105 g, 2,625 mol) vízzel (1,15 liter) készült oldatát 10 °C-on vagy ennél kissé alacsonyabb hőmérsékleten tartottuk, és di(*terc*-butil)-dikarbonát (229 g, 1,05 mol) heptánnal (1,03 liter) készült oldatát adtuk hozzá. A di(*terc*-butil)-dikarbonát-oldatot tartalmazó lombikot heptánnal (125 ml) öblítettük, és az öblítő folyadékot a reakcióelegyhez adtuk. A képződött keveréket 10 °C-ra vagy ennél kissé alacsonyabb hőmérsékletre hűtöttük, és 3-brómpropilamin-hidrobromid (251 g, 1,15 mol) vízzel (250 ml) készült oldatát adtuk hozzá cseppenként olyan sebességgel, hogy a belső reakcióhőmérsékletet körülbelül 20 °C alatt tarthassuk. A 3-brómpropilamin-hidrobromid-oldatot tartalmazó lombikot vízzel (20 ml) öblítettük, és az öblítő folyadékot a reakcióelegyhez adtuk. Az adagolás befejezése után a reakcióelegyet hagytuk lassan szobahőmérsékletre (körülbelül 22 °C-ra) melegedni, és a keverést körülbelül 2 óra hosszat folytattuk szobahőmérsékleten. A keverést megszakítottuk, és a keveréket 30 percig állni hagytuk. Az alsó vizes réteget elválasztottuk a szerves rétegtől és előntöttük. A szerves réteghez telített vizes NaCl-oldatot (250 ml) adtunk, és a képződött keveréket 5 percig kevertük. A keveréket ezután 30 percig állni hagytuk, és az alsó vizes réteget elválasztottuk és előntöttük. A szerves réteget koncentráltuk körülbelül 350 ml térfogatra, ezt a koncentrált oldatot 5 °C-ra hűtöttük és 4 óra

hosszat 5 °C-on kevertük. A képződött csapadékot vákuumszűréssel összegyűjtöttük, így a cím szerinti vegyületet (211 g, 84 % hozam) kaptuk fehér kristályos szilárd anyagként. A szűrletet koncentráltuk, és a koncentrált oldatot 5 °C-ra hűtöttük és 4 óra hosszat 5 °C-on kevertük. A képződött további csapadékot vákuumszűréssel összegyűjtöttük, így a cím szerinti vegyület egy további mennyiségét (17 g, 6,8 % hozam) kaptuk. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 3,50 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,03 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 1,91 (m, J = 6,8 Hz, 2H), 1,38 (s, 9H).

4. Példa

Etil-(2Z)-2-(2-Aminotiazol-4-il)-2-(3-*N*-terc-butoxikarbonilaminopropoxilimino)acetát előállítása

[0098] Etil-2-amino- α -(hidroxilimino)-4-tiazoleacetát (139,9 g, 650 mmol), *tert*-butil-3-brómpropilkarbamát (209,0 g, 877,5 mmol) és porított kálium-karbonát (157,2 g, 1137,5 mmol) keverékéhez DMF-et (550 ml) és vizet (24,4 ml) adtunk. A képződött elegyet 30 °C-on kevertük körülbelül 11 óra hosszat. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtöttük, etil-acetátot (2,3 liter) és vizet (1,7 liter) adtunk hozzá, és a képződött keveréket 5 percig kevertük. A keveréket 60 percig állni hagytuk, és az alsó réteget (vizes réteget) elválasztottuk és elöntöttük. A felső réteghez vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldatot (10 tömeg%, 600 ml) adtunk, és a képződött keveréket 5 percig kevertük. A keveréket 60 percig állni hagytuk, és az alsó réteget (vizes réteget) elválasztottuk és elöntöttük. A felső réteghez vizes nátrium-klorid-oldatot (10 tömeg%, 600 ml) adtunk, és a képződött keveréket 5 percig kevertük. A keveréket állni hagytuk 60 percig, és az alsó réteget (vizes réteget) elválasztottuk és elöntöttük. A szerves réteget koncentráltuk körülbelül 600 ml térfogatra. Hexánt (250 ml) adtunk cseppenként a koncentrátumhoz enyhe keverés közben, 0 °C-on 1 óra alatt csapadék képzésére. A csapadékot vákuumszűréssel összegyűjtöttük, így a cím szerinti vegyületet (232 g, 96 % hozam) kaptuk szürkés-fehér kristályos szilárd anyagként. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,25 (s, 2H), 6,89 (s, 1H), 6,82 (brs (széles s), 1H), 4,26 (q, J = 8 Hz, 2H), 4,08 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,97 (q, J = 6,4 Hz, 2H), 1,72 (m, J = 6,4 Hz, 2H), 1,37 (s, 9H), 1,26 (t, J = 8 Hz, 3H).

[0099] Kivánt esetben a terméket átkristályosíthatjuk. Több sarzsból származó nyersanyagot (1,0 kg, 91,2 % tisztaság) etil-acetátban (2 liter) oldottunk 60 °C-on, és heptánt (1liter) adtunk hozzá lassan. A képződött oldatot 60 °C-ra melegítettük 1 órán át keveréssel, ez alatt az idő alatt csapadék képződött. A keveréket ezután hagytuk lassan szobahőmérsékletre hűlni. A csapadékot száraz nitrogén alatt vákuumszűréssel összegyűjtöttük, heptán és EtOAc elegyével (1liter, 3:1) mostuk, és egy éjszakán át vákuumban szárítottuk, így a cím szerinti vegyületet (770 g, 98,3 % tisztaság) kaptuk.

5. Példa

(2Z)-2-(2-Aminotiazol-4-il)-2-(3-N-terc-butoxikarbonilaminopropoxiimino)ecetsav előállítása

[0100] Etil-(2Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(3-N-terc-butoxikarbonilaminopropoxiimino)acetát (232,0 g, 622,9 mmol) abszolút etanollal (1,63 liter) készült oldatához cseppenként nátrium-hidroxid (29,9 g, 747,4 mmol) vízzel (748 ml) készült oldatát adtuk. A képződött elegyet 35 °C-on melegítettük körülbelül 8 óra hosszat. Majd az elegyet körülbelül -5 °C-ra hűtöttük, és trifluorecetsavat (körülbelül 10 ml-t) adtunk hozzá cseppenként, amíg az elegy pH-ja el nem érte a körülbelül 6,0-os értéket. Az elegyet ezután vákuumban koncentráltuk az illékony komponensek legnagyobb részének eltávolítására, és abszolút etanolt (500 ml) adtunk hozzá. A képződött elegyet ismét koncentráltuk a víz azeotrop útján történő eltávolítására. Ezt az eljárást megismételtük abszolút etanol (500 ml) hozzáadásával, majd koncentrálással, így a cím szerinti vegyületet kaptuk, amelyet további elkülönítés vagy tisztítás nélkül használtunk fel a következő reakcióban.

6. Példa

(2Z)-2-(2-Amino-5-klórtiazol-4-il)-2-(3-N-terc-butoxikarbonilaminopropoxiimino)ecetsav-trietilamin-só előállítása

[0101] Etil-acetátot (2,0 liter) adtunk (2Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(3-N-terc-butoxikarbonilaminopropoxiimino)ecetsav (körülbelül 213 g, 627 mmol) és metanol

(200 ml) elegyéhez, így zagyot kaptunk. Ehhez *N*-klórszukcinimidet (108,0 g, 815 mmol) adtunk, és a képződött keveréket szobahőmérsékleten kevertük 3 óra hosszat. Vízet (2,5 liter), nátrium-kloridot (514 g) és trifluoecetsavat (93 ml, 1254 mmol) adtunk hozzá, és a képződött keveréket 15 percig kevertük. A keveréket 1 óra hosszat állni hagytuk, majd az alsó vizes réteget elválasztottuk és előtöltöttük. A szerves réteget vákuumban koncentráltuk körülbelül 500 ml térfogatra. Acetonitrilt (1,0 liter) adtunk hozzá, és az elegyet vákuumban koncentráltuk. Ezt a műveletet megismételtük acetonitril (1,0 liter) ismételt hozzáadásával és az elegy vákuumban körülbelül 600 ml térfogatra történő koncentrálásával. Az elegyet ezután diatómaföldön (Celite) szűrtük át. Trietilamint (350 ml, 2508 mmol) adtunk hozzá, és az elegyet 0 °C-ra hűtöttük, ekkor csapadék képződött. A csapadékot vákuumszűréssel összegyűjtöttük, acetonitrillel (165 ml) leöblítettük, és szobahőmérsékleten vákuumban szárítottuk, így a cím szerinti vegyületet (224 g, 79 % hozam) kaptuk világosbarna kristályos szilárd anyagként. ¹H NMR (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ 4,15 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,18 (m, 8H), 1,86 (m, 2H), 1,43 (s, 9H), 1,30 (t, *J* = 7,9 Hz, 9H).

7. Példa

1-[[[(6*R*,7*R*)-7-[[[(2*Z*)-(2-Amino-5-klór-4-tiazolil)][(3-*N*-terc-butoxikarbonilaminopropoxi)imino]acetyl]amino]-2-karboxi-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]okt-2-én-3-il]metil]piridínium-hidroklorid előállítása

[0102] (2*Z*)-2-(2-Amino-5-klórtiazol-4-il)-2-(3-*N*-terc-butoxikarbonilaminopropoxi-imino)ecetsav-trietilamin-só (44,88 g, 93,5 mmol) dimetilacetamiddal (300 ml) készült keverékéhez 20 °C-on ditiobisz(benzotiazol)t (32,7 g, 98,2 mmol) adtunk. Trifenilfoszfint (25,8 g, 98,2 mmol) adtunk hozzá (enyhe hőfejlődés), és a képződött keveréket szobahőmérsékleten kevertük 30 percig, ezalatt a reakcióelegy vörös-barna tiszta oldattá vált. A reakcióelegyet 0 °C-ra hűtöttük, és diizopropiletilamint (14,8 ml, 85 mmol) adtunk hozzá. A képződött keveréket körülbelül 5 percig kevertük, majd 1-[[[(6*R*,7*R*)-7-amino-2-karboxi-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]okt-2-én-3-il]metil]piridínium-klorid-monohidrokloridot (7-PYCA) (34,00 g, 85,0 mmol) adtunk hozzá. A képződött keveréket 0 °C-on kevertük 16 óra hosszat, majd 1,4-dioxános hidrogén-klorid-oldatot (4,0 M, 44,6 ml, 178,5

mmol) adtunk lassan hozzá, miközben a reakcióelegy belső hőmérsékletét körülbelül 0 °C és körülbelül 5 °C közötti értéken tartottuk. A képződött keveréket körülbelül 20 percig kevertük, majd szűrőpapíron át szűrtük. A szűrletet ezután lassan, 30 perc alatt etil-acetáthoz (2,5 liter) adtuk szobahőmérsékleten, így csapadék vált ki. A képződött zagyot körülbelül 1 óra hosszat kevertük szobahőmérsékleten, majd a csapadékot száraz nitrogénatmoszféra alatt szűréssel összegyűjtöttük. A nedves szűrőpogácsát etil-acetáttal (1 x 300 ml) és metil-*terc*-butil-éterrel (1 x 300 ml) mostuk, majd száraz nitrogénáram alatt szárítottuk körülbelül 25 percig. Az anyagot ezután vákuumszáritószekrényben szárítottuk 4 óra hosszat szobahőmérsékleten, így a cím szerinti vegyületet (56,6 g, körülbelül 85 % tisztaság) kaptuk.

8. Példa

1-[[[(6*R*,7*R*)-7-[[[(2*Z*)-(2-Amino-5-klór-4-tiazolil)](3-aminopropoxi)imino]acetil]amino]-2-karboxi-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]okt-2-én-3-il]metil]piridínium-dihidroklorid előállítása

[0103] Metanolhoz (187,5 ml, 4751,9 mmol) -10 °C-on acetil-kloridot (138,8 ml, 1952,1 mmol) adtunk cseppenként olyan sebességgel, amely megfelelő volt ahhoz, hogy a belső hőmérsékletet 15 °C-on vagy ez alatt tartsuk. Az adagolás után a reakcióelegyet szobahőmérsékletre melegítettük és 1 óra hosszat kevertük. Majd a reakcióelegyet cseppenként 1-[[[(6*R*,7*R*)-7-[[[(2*Z*)-(2-amino-5-klór-4-tiazolil)](3-*N-terc*-butoxikarbonilaminopropoxi)imino]acetil]amino]-2-karboxi-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]okt-2-én-3-il]metil]piridínium-hidroklorid (50,0 g, 65,1 mmol) és metanol (187,5 ml) -10 °C-ra hűtött elegyéhez adtuk. Az adagolást olyan sebességgel végeztük, amely megfelelő volt ahhoz, hogy a reakcióelegy belső hőmérsékletét 0 °C-on vagy az alatt tartsuk. A képződött elegyet 0 °C-on körülbelül 6 óra hosszat kevertük, majd cseppenként acetonhoz (1,50 liter) adtuk. A képződött keveréket szobahőmérsékleten kevertük 1 óra hosszat, majd a csapadékot száraz nitrogénatmoszféra alatt szűréssel összegyűjtöttük. A nedves szűrőpogácsát izopropil-alkohol és izopropil-acetát 1:1 térfogat/térfogat arányú elegyével (1 x 600 ml), majd metil-*terc*-butil-éterrel (1 x 600 ml) mostuk. Az anyagot ezután vákuumkamencében (nitrogén-átfúvatással) szárítottuk

szobahőmérsékleten körülbelül 4 óra hosszat, így a cím szerinti vegyületet (33,34 g, körülbelül 93,1 % tisztaság) kaptuk. A cím szerinti vegyület egy második adagját (2,6 g, körülbelül 90,6 % tisztaság) is elkülönítettük a szűrletből hasonló módon.

9. Példa

26-[[[3-[(Z)-[1-(2-Amino-5-klór-4-tiazolil)-2-[(6R,7R)-2-karboxi-8-oxo-3-(piridíniometil)-5-tia-1-azabíciklo[4.2.0]okt-2-én-7-il]amino]-2-oxoetilidén]amino]oxi]propil]amino]karbonil]-26-dekarboxivankomicin-trihidroklorid előállítása

[0104] Vankomicin-hidroklorid (56,56 g, 38,07 mmol) DMSO (280,0 ml) és DMF (218,4 ml) elegyével készült kevert oldatához 0 °C-on zagyot adtunk, amelyet 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolínium-kloridból (12,04 g, 43,51 mmol) DMSO-val (30,80 ml) és DMF-fel (30,80 ml) készítettünk. A képződött keveréket 0 °C-on kevertük körülbelül 20 percig, majd 1-[[[(6R,7R)-7-[(2Z)-(2-amino-5-klór-4-tiazolil)](3-aminopropoxi)imino]acetil]amino]-2-karboxi-8-oxo-5-tia-1-azabíciklo[4.2.0]okt-2-én-3-il]metil]piridínium-dihidroklorid (28,00 g, 31,4 mmol) DMSO-val (30,80 ml) és DMF-fel (92,40 ml) készült keverékét adtuk hozzá. A képződött keveréket -10 °C-ra hűtöttük és 10 percig kevertük. Ehhez a keverékhez *N,N*-diizopropiletilamint (DIPEA) (27,58 ml, 158,34 mmol) adtunk olyan sebességgel, amely lehetővé tette, hogy a reakcióhőmérsékletet -5 °C alatt tartsuk. A DIPEA adagolásának befejezése után a reakcióelegyet -10 °C-on kevertük körülbelül 1 óra hosszat (amely időpontban a HPLC analízis azt mutatta, hogy a reakció alapján véve befejeződött). A reakcióelegyhez 1 N vizes hidrogén-klorid-oldatot (186,76 ml) adtunk olyan sebességgel, amely lehetővé tette, hogy a reakcióhőmérsékletet 0 °C alatt tartsuk. A hidrogén-klorid-oldat adagolásának befejezése után a reakcióelegyet 10 °C-ra melegítettük, és acetonitril (560,0 ml) és víz (92,40 ml) elegyét adtuk hozzá. Acetont (1,40 liter) adtunk ezután a reakcióelegyhez körülbelül 1 óra alatt, és a képződött zagyot körülbelül 30 percig kevertük. A zagyot ezután nitrogén alatt szűrtük a szilárd anyag (nedves szűrőpogácsa) összegyűjtésére. A nedves szűrőpogácsát acetonnal (621,60 ml) mostuk és száradásig nitrogént fúvattunk át rajta. Acetont (621,60 ml) adtunk a nedves szűrőpogácsához, és a képződött keveréket

kevertük, így zagyot kaptunk, majd nitrogén alatt szűrtük a szilárd anyag összegyűjtésére, amelyen nitrogént fűvattunk át körülbelül 20 percig. A szilárd anyagot ezután vákuumban szárítottuk szobahőmérsékleten körülbelül 18 óra hosszat, így a cím szerinti vegyületet a hidrokloridsóként (81,9 g, 39,12 mmol, 92,2 % hozam) kaptuk.

10. Példa

26-[[[3-[(Z)-[1-(2-Amino-5-klór-4-tiazolil)-2-[[[(6R,7R)-2-karboxi-8-oxo-3-(piridíniometil)-5-tia-1-azabíciklo[4.2.0]okt-2-én-7-il]amino]-2-oxoetilidén]amino]oxi]propil]amino]karbonil]-26-dekarboxivankomicin tisztítása

[0105] Egy 150 ml-es laboratóriumi üvegoszlopot töltöttünk meg poli(sztírol-divinilbenzol) kopolimerrel (PLRP-S, 100 Å, 50 µM) és egyensúlyba hoztuk 98:2 térf/térf acetát-puffer (100 mM)/acetonitril oldattal körülbelül 40 perc alatt 15 ml/perc átfolyási sebesség mellett. A 26-[[[3-[(Z)-[1-(2-amino-5-klór-4-tiazolil)-2-[[[(6R,7R)-2-karboxi-8-oxo-3-(piridíniometil)-5-tia-1-azabíciklo[4.2.0]okt-2-én-7-il]amino]-2-oxoetilidén]amino]oxi]propil]amino]karbonil]-26-dekarboxivankomicin-trihidroklorid (9,0 g, 4,30 mmol) 98:2 térf/térf acetát puffer/acetonitril oldattal (120 ml) készült oldatát felvittük az egyensúlyba hozott oszlopra. Az oszlopot 98:2 térf/térf acetát puffer/acetonitril oldattal eluáltuk körülbelül 10 percig 15 ml/perc átfolyási sebesség mellett, majd 93:7 térf/térf acetát puffer/acetonitril oldattal körülbelül 62 percig 15 ml/perc átfolyási sebesség mellett (amely időben szennyezések már nem eluálódtak). Az oszlopot ezután egymást követően (i) 92:8 térf/térf acetát puffer/acetonitril oldattal körülbelül 80 percig; (ii) 91:9 térf/térf acetát puffer/acetonitril oldattal körülbelül 15 percig; (iii) 89:11 térf/térf acetát puffer/acetonitril oldattal körülbelül 20 percig; és (iv) 87:13 térf/térf acetát puffer/acetonitril oldattal 20 – 30 percig eluáltuk (mindegyik esetben 15 ml/perc átfolyási sebesség mellett). Az eluálás alatt az eluátumot UV detektor alkalmazásával 254 nm hullámhosszon monitoroztuk, és a cím szerinti vegyületet tartalmazó frakciókat gyűjtöttük. A cím szerinti vegyületet tartalmazó frakciókat egyesítettük, így a cím szerinti vegyület triacetátsójának oldatát kaptuk körülbelül 1500 ml acetát puffer/acetonitril oldatban.

11. Példa

Sócsere 26-[[[3-[[[2-[[1-(2-amino-5-klór-4-tiazolil)-2-[[[(6*R*,7*R*)-2-karboxi-8-oxo-3-(piridíniometil)-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]okt-2-én-7-il]amino]-2-oxoetilidén]amino]oxi]propil]amino]karbonil]-26-dekarboxivankomicin-dihidroklorid képzésére

[0106] Egy 150 ml-es laboratóriumi üvegoszlopot megtöltöttünk poli(sztírol-divinilbenzol) kopolimerrel (PLRP-S, 100 Å, 50 µM) és egyensúlyba hoztuk 98:2 térf/térf acetát-puffer (100 mM)/acetonitril oldattal körülbelül 2,25 óra alatt 15 ml/perc átfolyási sebesség mellett. A cím szerinti vegyület triacetátsójának acetát puffer/acetonitril oldattal (körülbelül 1500 ml) készült oldatát vízzel (4,6 liter) hígítottuk, és a képződött oldatot az oszlopra töltöttük 15-30 ml/perc átfolyási sebesség mellett 4,65 óra alatt. Az oszlopot 98:2 térf/térf 20 mM vizes hidrogén-klorid-oldat/acetonitril oldattal (600 ml) eluáltuk 10-15 ml/perc átfolyási sebesség mellett (körülbelül 48 percig). Az oszlopot ezután 80:20 térf/térf 10 mM vizes hidrogén-klorid-oldat/acetonitril oldattal eluáltuk 15 ml/perc átfolyási sebesség mellett 25 percig. Az eluálás alatt az eluátumot UV detektor alkalmazásával monitoroztuk 254 nm hullámhosszon, és a cím szerinti vegyületet tartalmazó eluátumot gyűjtöttük. A cím szerinti vegyületet tartalmazó oldat pH-ja 2,2 volt (13 °C-on). Az oldat pH-ját 5 tömeg%-os vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal 4,27-re (14 °C-on) állítottuk be. A képződő oldat össztérfogata, amely elsősorban a cím szerinti vegyület dihidrokloridsóját tartalmazta, 212 ml volt. HPLC eljárással meghatároztuk, hogy ez az oldat 26,0 mg/ml (mint szabad bázis ekvivalens) cím szerinti vegyületet tartalmazott. Az oldatot hideg vízzel (212 ml) hígítottuk, így 424 ml össztérfogatú oldatot kaptunk, amely 13 mg/ml cím (mint szabad bázis ekvivalens) szerinti vegyületet tartalmazott.

12. példa

Stabilitási minták előállítása

A) Monohidrokloridsó (I képletű vegyület, ahol x értéke körülbelül 1)

[0107] A 26-[[[3-[[[*Z*]-[1-(2-amino-5-klór-4-tiazolil)-2-[[[*(6R,7R)*]-2-karboxi-8-oxo-3-(piridinometil)-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]okt-2-én-7-il]amino]-2-oxoetilidén]amino]oxi]propil]amino]karbonil]-26-dekarboxivankomicin-dihidroklorid sócserélő oldatának (124 ml, 13,0 mg/ml szabad bázis) pH-ját 6,5-re állítottuk be 5 tömeg%-os vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldat hozzáadásával.

[0108] Ennek az oldatnak a mintáit (mindegyik 2 ml) 21 olyan fiolába helyeztük, amely szellőző (vented) gumidugóval volt ellátva. A fiolákat liofilizáltuk -40 °C-on vákuum alatt (40-60 mTorr) körülbelül 5 napon át, így 21 olyan fiolát kaptunk, amely monohidrokloridsót (26 mg mint szabad bázis ekvivalens) (I képletű vegyület, ahol *x* értéke körülbelül 1) tartalmaztak liofilizált porként.

[0109] A reprezentatív fiolák analízise azt mutatta, hogy a minták (Karl Fischer szerinti) víztartalma 1,7 %, maradék oldószer tartalma (acetonitril) 0,6 % (GC analízis) és tisztasága 90,4 % (HPLC analízis) volt.

B) Monohidrokloridsó (I képletű vegyület, *x* értéke körülbelül 1), szacharóz és glicin

[0110] 26-[[[3-[[[*Z*]-[1-(2-amino-5-klór-4-tiazolil)-2-[[[*(6R,7R)*]-2-karboxi-8-oxo-3-(piridinometil)-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]okt-2-én-7-il]amino]-2-oxoetilidén]amino]oxi]propil]amino]karbonil]-26-dekarboxivankomicin-monohidroklorid oldatához (75 ml, 13,0 mg/ml, 975 mg) szacharózt (975 mg) és glicint (1,46 g) adtunk. A keveréket az anyagok oldódásáig kevertük. A képződött oldat pH-ja 6,7 volt.

[0111] Ennek az oldatnak a mintáit (mindegyik 2 ml) 21 olyan fiolába helyeztük, amely szellőző gumidugóval volt ellátva. A fiolákat liofilizáltuk -40 °C-on vákuum alatt (40-60 mTorr) körülbelül 5 napon át, így 21 olyan fiolát kaptunk, amely tartalmazta a monohidrokloridsót (26 mg mint szabad bázis ekvivalens), tartalmazott szacharózt (26 mg) és glicint (39 mg) liofilizált porként.

[0112] A reprezentatív fiolák analízise azt mutatta, hogy a minták (Karl Fischer szerinti) víztartalma 0,5 %, maradék oldószer tartalma (acetonitril) 0,6 % (GC analízis) és tisztasága 90,4 % (HPLC analízis) volt.

C) Dihidrokloridsó (I képletű vegyület, ahol *x* értéke körülbelül 2)

[0113] 26-[[[3-[[[*Z*]-[1-(2-Amino-5-klór-4-tiazolil)-2-[[[*(6R,7R)*]-2-karboxi-8-oxo-3-(piridinometil)-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]okt-2-én-7-il]amino]-2-

oxoetilidén]amino]oxil]propil]amino]karbonil]-26-dekarboxivankomicin-dihidroklorid sócserélő oldatának (124 ml, 13,0 mg/ml) mintáit (mindegyik 2 ml), amelyek pH-ja 4,4 volt, 21 olyan fiolába helyeztük, amely szellőző gumidugóval volt ellátva. A fiolákat liofilizáltuk -40 °C-on vákuum alatt (40-60 mTorr) körülbelül 6 napon át, így 21 olyan fiolát kaptunk, amely tartalmazta a dihidrokloridsót (26 mg mint szabad bázis ekvivalens) liofilizált porként.

[0114] A reprezentatív fiolák analízise azt mutatta, hogy a minták (Karl Fischer szerinti) víztartalma 1,1 %, maradék oldószer tartalma (acetonitril) 0,3 % (GC analízis) és tisztasága 90,1 % (HPLC analízis) volt.

D) Dihidrokloridsó (I képletű vegyület, ahol x értéke körülbelül 2), szacharóz és glicin

[0115] 26-[[[3-[[[*Z*]-[1-(2-amino-5-klór-4-tiazolil)-2-[[[*(6R,7R)*]-2-karboxi-8-oxo-3-(piridinometil)-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]okt-2-én-7-il]amino]-2-

oxoetilidén]amino]oxil]propil]amino]karbonil]-26-dekarboxivankomicin-dihidroklorid sócserélő oldathoz (150 ml, 13,0 mg/ml, 1,95 g), amelynek pH-ja 4,27 volt, szacharózt (1,95 g) adtunk, és a keveréket a szacharóz feloldódásáig kevertük. Ehhez az oldathoz (104 ml) glicint (2,03 g) adtunk. A keveréket a glicin feloldódásáig kevertük.

[0116] Ennek az oldatnak a mintáit (mindegyik 2 ml) 21 olyan fiolába helyeztük, amely szellőző gumidugóval volt ellátva. A fiolákat -40 °C-on vákuumban (40-60 mTorr) liofilizáltuk körülbelül 6 napon át, így 21 olyan fiolát kaptunk, amely tartalmazta a dihidrokloridsót (26 mg mint szabad bázis ekvivalens), tartalmazott szacharózt (26 mg) és glicint (39 mg) liofilizált porként.

[0117] A reprezentatív fiolák analízise azt mutatta, hogy a minták (Karl Fischer szerinti) víztartalma 0,5 %, maradék oldószer tartalma (acetonitril) 0,8 % (GC analízis) és tisztasága 90,6 % (HPLC analízis) volt.

E) Trihidrokloridsó (I képletű vegyület, ahol x értéke körülbelül 3)

[0118] 26-[[[3-[[*(Z)*]-[1-(2-Amino-5-klór-4-tiazolil)-2-[[*(6R,7R)*]-2-karboxi-8-oxo-3-(piridiniometil)-5-tia-1-azabiciklo[4.2.0]okt-2-én-7-il]amino]-2-oxoetilidén]amino]oxil]propil]amino]karbonil]-26-dekarboxivankomicin-dihidroklorid sócserélő oldatának pH-ját 2,0-re állítottuk be 1 N vizes hidrogén-klorid-oldat hozzáadásával.

[0119] Ennek az oldatnak a mintáit (mindegyik 2 ml) 21 olyan fiolába helyeztük, amely szellőző gumidugóval volt ellátva. A fiolákat -40 °C-on vákuumban (40-60 mTorr) liofilizáltuk körülbelül 6 napon át, így 21 olyan fiolát kaptunk, amely tartalmazta a trihidrokloridsót (26 mg mint szabad bázis ekvivalens) liofilizált porként.

[0120] A reprezentatív fiolák analízise azt mutatta, hogy a minták (Karl Fischer szerinti) víztartalma <0,8 %, maradék oldószer tartalma (acetonitril) 0,3 % (GC analízis) és tisztasága 84,5 % (HPLC analízis) volt.

F) Trihidrokloridsó (I képletű vegyület, ahol x értéke körülbelül 3), szacharóz és glicin

[0121] 26-[[[3-[[*(Z)*]-[1-(2-Amino-5-klór-4-tiazolil)-2-[[*(6R,7R)*]-2-karboxi-8-oxo-3-(piridiniometil)-5-tia-1-azabiciklo[4.2.0]okt-2-én-7-il]amino]-2-oxoetilidén]amino]-oxil]propil]amino]karbonil]-26-dekarboxivankomicin-dihidroklorid (13,0 mg/ml), szacharóz (13,0 mg/ml) és glicin (19,5 mg/ml) oldatának pH-ját 2,0-re állítottuk be cseppenként adagolt 1 N vizes hidrogén-klorid-oldattal.

[0122] Ennek az oldatnak a mintáit (mindegyik 2 ml) 21 olyan fiolába helyeztük, amely szellőző gumidugóval volt ellátva. A fiolákat -40 °C-on vákuumban (40-60 mTorr) liofilizáltuk körülbelül 5 napon át, így 21 olyan fiolát kaptunk, amely tartalmazta a trihidrokloridsót (26 mg mint szabad bázis ekvivalens), tartalmazott szacharózt (26 mg) és glicint (39 mg) liofilizált porként.

[0123] A reprezentatív fiolák analízise azt mutatta, hogy a minták (Karl Fischer szerinti) víztartalma 0,5 %, maradék oldószer tartalma (acetonitril) 0,1 % (GC analízis) és tisztasága 91,3 % (HPLC analízis) volt.

13. Példa

A stabilitási minták tárolása és analízise

[0124] Két tartóba mindegyik típusú stabilitási mintából 6-6 fiolát (12A-F példa; $6 \times 6 = 36$ fiola) helyeztünk. Az egyik tartót fénytől védve egy fiókban, szobahőmérsékleten tároltuk, és a másik tartót hűtőszekrényben $2 - 8$ °C-on. Mindegyik típusú stabilitási mintából egy reprezentatív fiolát HPLC eljárással analizáltunk 1, 3, 6 és 12 hónapos tárolás után a tisztaság meghatározására. Az eredmények az 1-6. Táblázatban láthatók.

1. Táblázat

I képletű vegyületek tárolási stabilitása hűtött hőmérsékleten

Idő (hónap) ¹	Monohidroklorid		Dihidroklorid		Trihidroklorid	
	Tisztaság (%) ²	Δ ³	Tisztaság (%)	Δ	Tisztaság (%)	Δ
0	90,4	---	90,1	---	84,5	---
1	90,0	-0,4	89,9	-0,2	84,0	-0,5
3	90,2	-0,2	89,4	-0,7	80,7	-3,8
6	90,4	0,0	90,8	0,7	79,4	-5,1
12	87,4	-3,0	87,2	-2,9	76,0	-8,6

¹ Idő hónapokban.

² A minta tisztasága a HPLC terület-százalék alapján.

³ A százalékos tisztaság változása a 0 időponttól.

[0125] Az adatok az 1. Táblázatban azt mutatják, hogy a trihidrokloridsó (I képletű vegyület, ahol x értéke körülbelül 3) tisztasága jelentősen jobban csökkent, mint vagy a mono- vagy a dihidrokloridsóé, amikor a sókat $2 - 8$ °C-on tároltuk 12 hónapon át. A trihidrokloridsó tisztaságában 8,6 % csökkenés volt, szemben a mono- és dihidrokloridsóra vonatkozó 3,0 %, illetve 2,9 % értékkel. Ezeket az adatokat az 1. Ábra mutatja.

2. Táblázat

I képletű vegyületek tárolási stabilitása szobahőmérsékleten

Idő (hónap) ¹	Monohidroklorid		Dihidroklorid		Trihidroklorid	
	Tisztaság (%) ²	Δ ³	Tisztaság (%)	Δ	Tisztaság (%)	Δ
0	90,4	---	90,1	---	84,5	---
1	89,3	-1,1	85,3	-4,8	74,8	-9,7

3	82,0	-8,4	82,5	-7,6	69,5	-15,0
6	79,9	-10,5	81,4	-8,7	56,5	-28,0
12	67,0	-23,4	69,6	-20,5	50,4	-34,2

¹ Idő hónapokban.

² A minta tisztasága a HPLC terület-százalék alapján.

³ A százalékos tisztaság változása a 0 időponttól.

[0126] Az adatok a 2. Táblázatban azt mutatják, hogy a trihidrokloridsó (I képletű vegyület, ahol x értéke körülbelül 3) tisztasága jelentősen jobban csökkent, mint vagy a mono- vagy a dihidrokloridsóé, amikor a sókat szobahőmérsékleten tároltuk 12 hónapon át. A trihidrokloridsó tisztaságában 34,2 % csökkenés volt, szemben a mono- és dihidrokloridsóra vonatkozó 20,5 %, illetve 23,4 % értékkel. Ezeket az adatokat a 2. Ábra mutatja.

3. Táblázat

I képletű vegyületek tárolási stabilitása hűtött hőmérsékleten szacharózt és glicint tartalmazó készítményben

Idő (hónap) ¹	Monohidroklorid		Dihidroklorid		Trihidroklorid	
	Tisztaság (%) ²	Δ ³	Tisztaság (%)	Δ	Tisztaság (%)	Δ
0	90,4	---	90,6	---	91,3	---
1	90,7	-0,3	89,8	-0,3	91,5	0,2
3	88,9	-1,5	89,4	-0,7	90,8	-0,5
6	91,7	1,3	90,8	0,7	92,8	1,5
12	88,5	-1,9	87,2	-2,9	90,1	-1,2

¹ Idő hónapokban.

² A minta tisztasága a HPLC terület-százalék alapján.

³ A százalékos tisztaság változása a 0 időponttól.

[0127] Az adatok a 3. Táblázatban azt mutatják, hogy a mono-, di- és trihidrokloridsók (I képletű vegyület, ahol x értéke körülbelül 1, 2, illetve 3) tisztasága hasonló százalékkal csökkent, amikor a sókat szacharózzal és glicinnel formuláltuk és 2 – 8 °C-on tároltuk 12 hónapon át. A mono-, di- és trihidrokloridsók tisztaságában 1,9 %, 2,9 %, illetve 1,2 % csökkenés volt.

4. Táblázat

I képletű vegyületek tárolási stabilitása szobahőmérsékleten szacharózt és glicint tartalmazó készítményben

Idő (hónap) ¹	Monohidroklorid		Dihidroklorid		Trihidroklorid	
	Tisztaság (%) ²	Δ ³	Tisztaság (%)	Δ	Tisztaság (%)	Δ
0	90,4	---	90,6	---	91,3	---
1	89,0	-1,4	89,8	-0,8	89,2	-2,1
3	86,9	-3,5	87,7	-2,9	84,4	-6,9
6	87,9	-2,5	90,8	0,2	82,5	-8,8
12	81,5	-8,9	83,8	-6,8	65,0	-26,3

¹ Idő hónapokban.

² A minta tisztasága a HPLC terület-százalék alapján.

³ A százalékos tisztaság változása a 0 időponttól.

[0128] Az adatok az 4. Táblázatban azt mutatják, hogy a trihidrokloridsó (I képletű vegyület, ahol x értéke körülbelül 3) tisztasága jelentősen jobban csökkent, mint vagy a mono- vagy a dihidrokloridsóé, amikor a sókat szacharózzal és glicinnel formuláltuk, és szobahőmérsékleten tároltuk 12 hónapon át. A trihidrokloridsó tisztaságában 26,3% csökkenés volt, szemben a mono- és dihidrokloridsóra vonatkozó 8,9 %, illetve 6,8 % értékkel. Ezeket az adatokat a 3. Ábra mutatja.

5. Táblázat

Monohidrokloridsó (I képletű vegyület, ahol x értéke körülbelül 1) tárolási stabilitása szobahőmérsékleten

Idő (hónap) ¹	Mono HCl		Mono HCl + szacharóz + glicin	
	Tisztaság (%) ²	Δ ³	Tisztaság (%)	Δ
0	90,4	---	90,4	---
1	89,3	-1,1	89,0	-1,4
3	82,0	-8,4	86,9	-3,5
6	79,9	-10,5	87,9	-2,5
12	67,0	-23,4	81,5	-8,9

¹ Idő hónapokban.

² A minta tisztasága a HPLC terület-százalék alapján.

³ A százalékos tisztaság változása a 0 időponttól.

[0129] Az adatok az 5. táblázatban azt mutatják, hogy a monohidrokloridsó (I képletű vegyület, ahol x értéke körülbelül 1) tisztasága jelentősen kevésbé csökkent, amikor a só szacharózzal és glicinnel formuláltak és szobahőmérsékleten tároltuk 12 hónapon át. A monohidrokloridsó tisztaságában 23,4 % csökkenés volt a szacharózzal és glicinnel formulált monohidrokloridra vonatkozó 8,9 % értékkel szemben. Ezek az eredmények a 4. Ábrán láthatók.

6. Táblázat

A dihidrokloridsó (I képletű vegyület, ahol x értéke körülbelül 2) tárolási stabilitása szobahőmérsékleten

Idő (hónap) ¹	DI-HCl		DI-HCl + szacharóz + glicin	
	Tisztaság (%) ²	Δ ³	Tisztaság (%)	Δ
0	90,1	---	90,6	---
1	85,3	-4,8	89,8	-0,8
3	82,5	-7,6	87,7	-2,9
6	81,4	-8,7	90,8	0,2
12	69,6	-20,5	83,8	-6,8

¹ Idő hónapokban.

² A minta tisztasága a HPLC terület-százalék alapján.

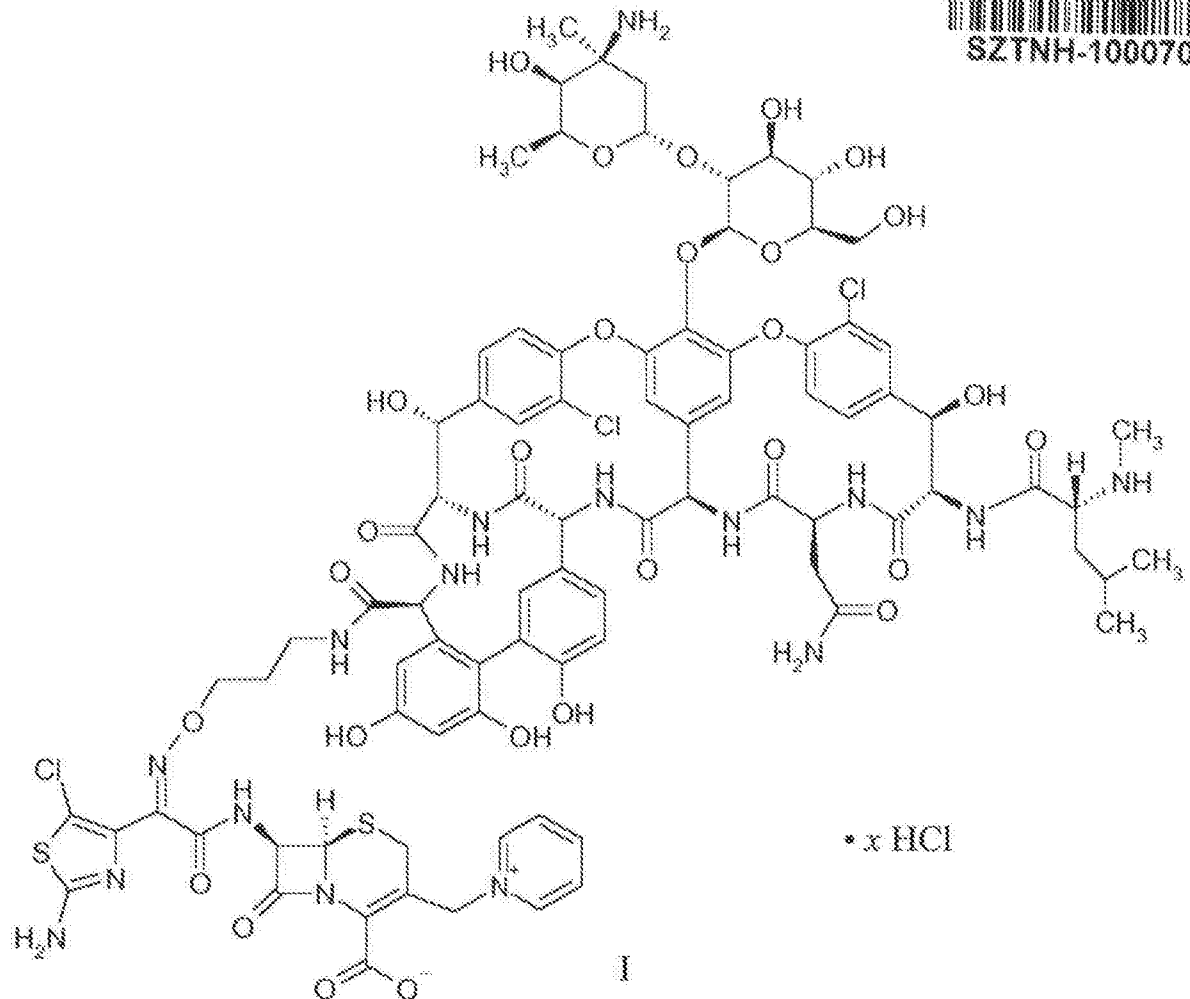
³ A százalékos tisztaság változása a 0 időponttól.

[0130] Az adatok a 6. Táblázatban azt mutatják, hogy a dihidrokloridsó (I képletű vegyület, ahol x értéke körülbelül 2) tisztasága jelentősen kevésbé csökkent, amikor a só szacharózzal és glicinnel formuláltak, és szobahőmérsékleten tároltuk 12 hónapon át. A dihidrokloridsó tisztaságában 20,5 % csökkenés volt, a szacharózzal és glicinnel formulált dihidrokloridra vonatkozó 6,8 % értékkel szemben. Ezek az eredmények az 5. Ábrán láthatók.

[0131] Összefoglalva, az I képletű vegyületek, ahol x értéke körülbelül 1 és körülbelül 2, azaz a mono- és dihidrokloridsók jelentősen stabilabbak, mint a trihidrokloridsó, amikor a sókat 12 hónapon át vagy szobahőmérsékleten vagy 2 – 8 °C-on tároljuk. Emellett a mono- és dihidrokloridsók stabilabbak, amikor 12 hónapon át szobahőmérsékleten tároljuk, amikor az ilyen sókat szacharózzal és glicinnel formuláljuk.

Szabadalmi igénypontok:

1. I képletű vegyület:



ahol x értéke az 1 – 2 tartományban van.

2. Az 1. igénypont szerinti vegyület, ahol x értéke 1.

3. Az 1. igénypont szerinti vegyület, ahol x értéke 2.

4. Gyógyszerkészítmény, amely tartalmaz gyógyászatilag elfogadható hordozót és az 1., 2. vagy 3. igénypont szerinti vegyületet.

5. A 4. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, amely tartalmaz (a) az 1., 2. vagy 3. igénypont szerinti vegyületet; (b) szacharózt és (c) glicint vagy gyógyászati lag elfogadható sóját.

6. Az 5. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, ahol a készítmény liofilizált készítmény.

7. Az 5. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, amely tartalmaz:

(a) az 1., 2. vagy 3. igénypont szerinti vegyületet;

(b) 0,5 – 2,0 tömegrész szacharózt; és

(c) glicint 0,5 – 2,0 tömegrész (mint a szabad bázis ekvivalens) mennyiségben;

ahol a szacharóz és glicin tömegrésze az 1., 2. vagy 3. igénypont szerinti vegyület tömegrészére (mint a szabad bázis ekvivalens) van vonatkoztatva.

8. A 6. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, ahol a készítmény 1,0 tömegrész szacharózt; és 1,5 tömegrész glicint tartalmaz.

9. A 8. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, ahol a gyógyszerkészítményben az 1., 2. vagy 3. igénypont szerinti vegyület (mint a szabad bázis ekvivalens) tisztaságában való változás 10 %-nál kisebb nagyteljesítményű folyadékkromatográfiás eljárással mérve a 18 °C – 25 °C tartományban levő hőmérsékleten 12 hónapon át végzett tárolás után.

10. Az 1., 2. vagy 3. igénypont szerinti vegyület terápiában való alkalmazásra.

11. A 10. igénypont szerinti vegyület bakteriális fertőzés kezelésében való alkalmazásra.

12. Eljárás 1. igénypont szerinti vegyület előállítására, az eljárás tartalmazza a következő lépéseket:

(a) vizes kompozíció előállítása, amely tartalmaz 26-[[[3-[[[(Z)-[1-(2-amino-5-klór-4-tiazolil)-2-[[[(6R,7R)-2-karboxi-8-oxo-3-(piridíniometil)-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]okt-2-

én-7-il]amino]-2-oxoetilidén]amino]oxi]propil]amino]karbonil]-26-dekarboxivankomicint és hidrogén-kloridot 1:1 – 1:2 mólarányban;

(b) a vizes kompozíció liofilizálása 1. igénypont szerinti vegyület előállítására.

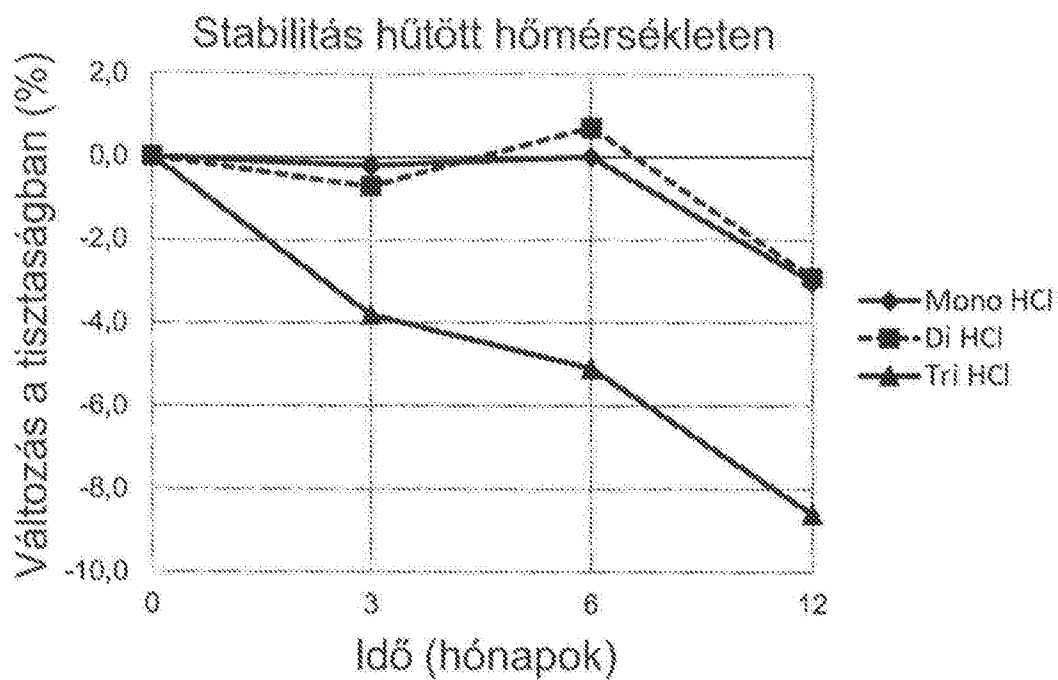
13. A 12. igénypont szerinti eljárás, ahol a mólarány 1:1.

14. A 12. igénypont szerinti eljárás, ahol a mólarány 1:2.

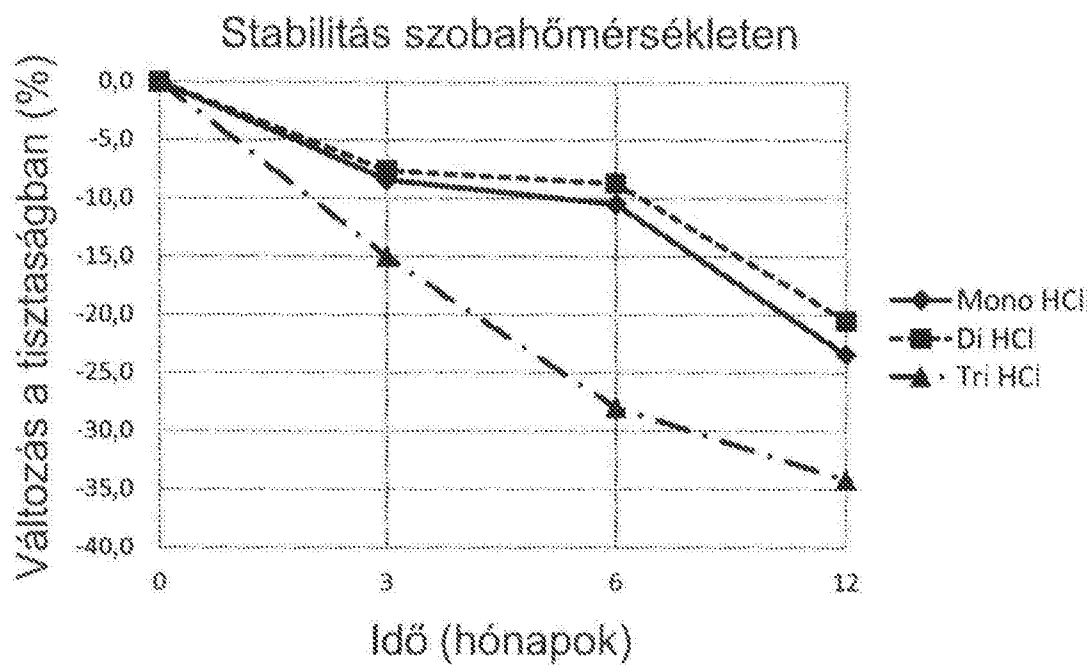
15. Eljárás 26-[[[3-[[[*Z*]-[1-(2-amino-5-klór-4-tiazolil)-2-[[[*(6R,7R)*]-2-karboxi-8-oxo-3-(piridíniometil)-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]okt-2-én-7-il]amino]-2-oxoetilidén]amino]-oxi]propil]amino]karbonil]-26-dekarboxivankomicin bomlásának csökkentésére tárolás során, az eljárás tartalmazza (a) az 1., 2. vagy 3. igénypont szerinti vegyület előállítását és (b) az 1., 2. vagy 3. igénypont szerinti vegyület tárolását a -25 °C – 25 °C tartományban levő hőmérsékleten; vagy

az eljárás tartalmazza (a) a 8. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény előállítását és (b) a gyógyszerkészítmény tárolását a -25 °C – 25 °C tartományban levő hőmérsékleten.

16. A 15. igénypont szerinti eljárás, ahol a hőmérséklet a 2 °C – 8 °C tartományban van.

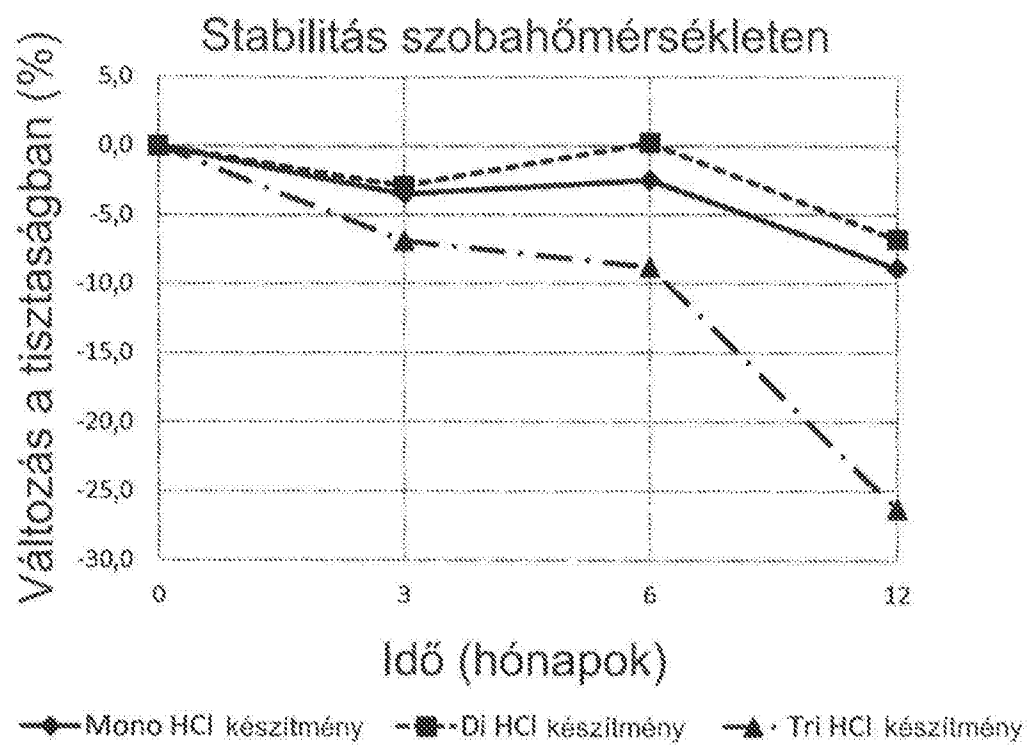


1. ábra

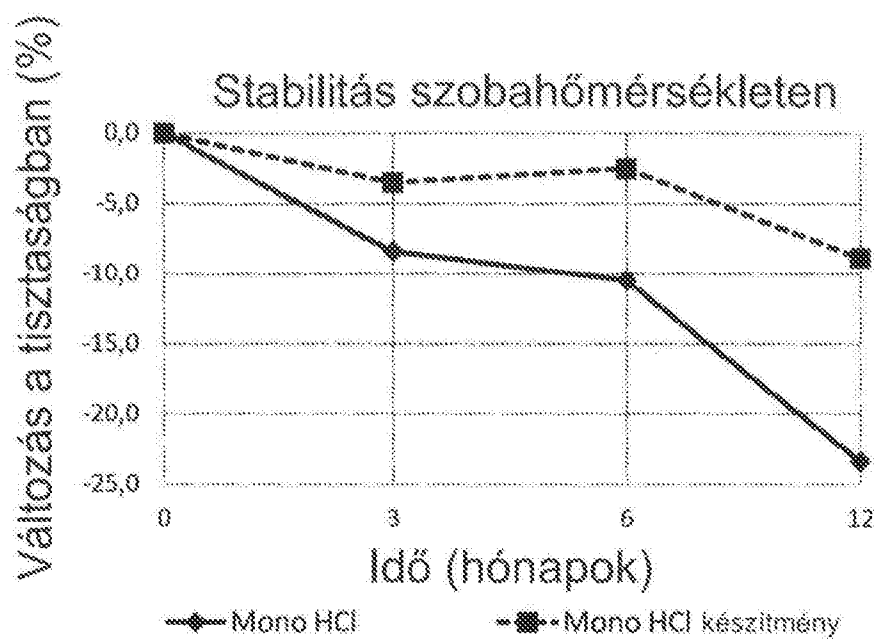


2. ábra

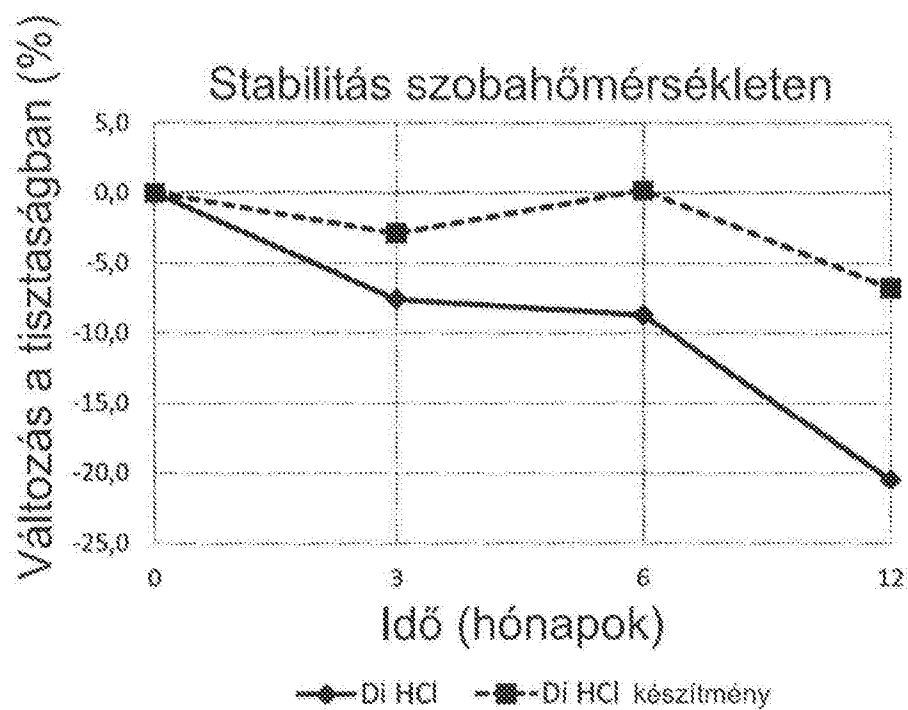




3. ábra



4. ábra



5. ábra