

-1,4-DIHDRO-4-OXO-3-KINOLIN-KARBONSÁV α -KRISTÁLYMÓDOSULATA

KIVONAT

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

~~A salakmany tanyya az az is kistakundolat
 cloallitara solgale sharan, az tartakara
 gyogymata borsitany salakant annak
 alkakara antakallentis borsitany
 gyogymata borsitany. borsitany
 cloallitara~~

A talalindang meron itong binatilyang binatilyang
habat. Kibotit ang labat sa
kibotit ng labat. Alatt sa labat na
binatilyang binatilyang

jellenzo
 himes bepleet-raje

BOROS ISTVÁN

8-CIANO-1-CIKLOPROPIL-7-(1S,6S-2,8-DIAZABICIKLO[4.3.0]NONÁN-8-IL)-6-FLUOR-

-1,4-DIHIDRO-4-OXO-3-KINOLIN-KARBONSAV C)-KRISTÁL YMÓDOSULATA

A találmány tárgya 8-ciano-1-ciklopropil-7-(1S,6S-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonán-8-il)-6-fluor-1,4-dihidro-4-oxo-3-kinolin-karbonsav definiált kristálmódosulata, eljárás az előállítása, valamint alkalmazása gyógyászati készítményekben.

Az (I) képletű 8-Ciano-1-ciklopropil-7-(1S,6S-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonán-8-il)-6-fluor-1,4-dihidro-4-oxo-3-kinolin-karbonsavat az alábbiakban CCDC-nek nevezzük.

CCDC ismert az alábbi irodalomból: DE-A 19 633 805 vagy 97 903 260.4 sz. Nemzetközi bejelentés. 7-Klór-8-ciano-1-ciklopropil-6-fluor-1,4-dihidro-4-oxo-3-kinolin-karbonsav és (1S,6S)-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonán dimetil-formamid és acetonitril elegyében segéd bázis jelenlétében végzett reagáltatásával állítják elő. A reakcióelegyhez vizet adnak, utána a CCDC-t diklór-metánnal extrahálják, majd az extrahálószer eltávolításával elkülönítik. A kapott anyag porszerű, egyértelmű kristályalakja nincs. A por legnagyobb része amorf és különböző kristálmódosulatok keverékét tartalmazhatja. Ha véletlenül egységes kristálmódosulat keletkezne, nem világos, hogyan lehetne azt extrahálni, definiáltan előállítani. Gyógyszerkészítmények előállítására azonban előfeltétel, hogy különböző kristálmódosulatokban előforduló hatóanyag esetén egyértelműen meg lehet adni, melyik módosulata kerül felhasználásra a készítmény előállításában.

A fent vázolt előállítási eljárás során kapott, részben amorf por ráadásul higroszkópos. Amorf szilárd halmazállapotú anyagok és még inkább higroszkópos szilárd anyagok azonban a galenikus feldolgozásban nehezen kezelhetők, mert például ömlesztett sűrűségük kicsi, ömleszthetőségük, gördülékenységük nem megfelelő.

Emellett higroszkópos anyagok kezeléséhez különleges munkamódszerek és berende-

* előállítására, az tartalmazó gyógyszer készítésére
95135-1174 To készítésére az alkalmazása



zések szükségesek ahhoz, hogy a készített szilárd gyógyszerforma például a hatóanyagtartalom vagy a stabilitás vonatkozásában reprodukálható legyen.

Ezért a találmány feladata a CCDC definiált módosulatú kristályos formájának előállítása volt, amely kristályos forma fizikai tulajdonságai, különösen kristálytulajdonságai alapján galenikus gyógyszerkészítmények előállítása során jól kezelhető.

A fenti feladatot a találmány értelmében a CCDC egy új, kristályos formájával oldottuk meg, amelyet az alábbiakban C-módosulatnak nevezünk.

A találmány tárgya tehát CCDC kristályos C-módosulata, amely azzal jellemezhető, hogy röntgen-pordiffraktogramjában az alábbi 1. táblázatban megadott visszaverődési helyzetekben (2θ , θ) nagy és közepes intenzitás (> 15% relatív intenzitás) mutatkozik.

1. táblázat: CCDC C-módosulatának por röntgendiffraktogramja

2θ (2 teta)

5,7

12,6

15,5

17,2

20,2

26,4

27

A C-módosulat jellemző por röntgendiffraktogramját az 1. ábrán is feltüntettük.

A CCDC találmány szerinti C-módosulata további tulajdonságok egész sorában is különbözik a CCDC egyéb formaitól. Ezek a tulajdonságok - külön-külön vagy az egyéb paraméterekkel együtt - szintén szolgálhatnak a CCDC C-módosulatának jellemzésére.



A CCDC C-módosulatára egyebek között az jellemző, hogy a differenciál termoanalízis (DTA) segítségével meghatározott olvadáspontja $235\text{ }^{\circ}\text{C}$ és $237\text{ }^{\circ}\text{C}$ közötti. A 2. ábra a jellemző differenciál termodiagramot mutatja.

A CCDC C-módosulatára jellemző, hogy kálium-bromidban mért infravörös színe a 3. ábrán mutatottnak felel meg.

A CCDC C-módosulatára továbbá jellemző, hogy az alábbiakban megadott előállítási eljárással állítható elő. A CCDC C-módosulatát úgy állíthatjuk elő, hogy ismeretlen módosulatú vagy amorf CCDC-t szobahőmérsékleten néhány napon át legalább 92 % relatív páratartalom mellett tárolunk, míg tömege már nem változik, az így kapott víztartalmú terméket szárítjuk és utána az átalakulási hőmérsékletnél nagyobb hőmérsékletre melegítjük.

A víztartalmú terméket ismert módon száríthatjuk, például emelt hőmérsékleten vákuumban. A szárítást szokásosan alkalmazott szárítóanyag, például foszforpentoxid jelenlétében is végezhetjük.

A szárított minta C-módosulattá alakulásának hőmérsékletét a szárított anyag differenciál termoanalízise segítségével határozhatjuk meg. Az átalakulási hőmérséklet általában $150\text{ }^{\circ}\text{C}$ és $180\text{ }^{\circ}\text{C}$ közötti.

A CCDC C-kristálymódosulata meglehetősen stabil és hosszú tárolás alatt sem alakul más módosulattá vagy amorf formává. Emiatt kiválóan alkalmas tabletták és más szilárd gyógyszerformák előállítására. Stabilitásánál fogva a kívánt hosszú tárolási stabilitást kölcsönözi a készítményeknek. A C-kristálymódosulattal tehát definiáltan CCDC tartalmú stabil szilárd készítmények állíthatók elő.

A C-módosulatú CCDC kiválóan hatékony patogén baktériumok ellen mind a humán, mind az állatgyógyászat területén. Széles alkalmazási területe megfelel a CCDC-ének.



A C-kristálmódosulat jellemzésére szolgáló por röntgendiffraktogramot a Stoe cég STAGI-P típusú, helyérzékenységű detektorral (PSD2) ellátott transzmisszió-diffraktiméterével vettük fel.

A differenciális termoanalízis szerinti olvadáspontot a Mettler-Toledo cég DSC 820 típusú készülékével mértük. Ennek során a C-kristálmódosulatú CCDC mintáját alumíniumtégelyben 10 K/perc felfűtési sebességgel levegőn melegítettük.

Az IR-színképet a Perkin-Elmer cég 881 típusú készülékével vettük fel kálium-bromidban.

Az alábbi példák a találmányt ismertetik korlátozás nélkül. A példákban alkalmazott oldószer/bázis rendszerek különösen előnyösek.

Összehasonlító példa

3,07 g 7-klór-8-ciano-1-ciklopropil-6-fluor-1,4-dihidro-4-oxo-3-kinolin-karbonsav, 1,39 g (1S,6S)-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonán, 2,24 g 1,4-diazabicyclo[2.2.2]oktán (DABCO), 29,5 ml dimetil-formamid és 29,5 ml acetonitril elegyét szobahőmérsékleten 16 órán át keverjük. A reakcióelegyet 60 °C fürdőhőmérsékleten rotációs bepárlón betöményítjük és a maradékot 10 ml vízben oldjuk. Az oldat pH-értékét híg sósav-oldattal 7-re állítjuk és a szilárd anyagot szűrjük. A szűrletet 3x20 ml diklór-metánnal kirázzuk. A szerves fázist vízmentes nátrium-szulfáttal szárítjuk, szűrjük, majd a szűrletet 60 °C fürdőhőmérsékleten rotációs bepárlón betöményítjük. 2,4 g világosbarna szilárd anyagot kapunk, amelynek por röntgendiffraktogramja a 4. ábra szerinti, azaz az anyag legnagyobb része amorf.

1. példa

1012 g 7-klór-8-ciano-1-ciklopropil-6-fluor-1,4-dihidro-4-oxo-3-kinolin-karbonsav, 3300 ml etanol, 1980 ml N-metil-pirrolidon és 534 g Hünig-bázis elegyét visszafolyató hűtő alatt melegítjük, majd cseppenként 459 g (1S,6S)-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonánt adagolunk. Az adagolás befejeztével a reakcióelegyet visszafo-



lyató hűtő alatt még 3 órán át keverjük, utána szobahőmérsékletre hagyjuk lehűlni, a szilárd anyagot leszívátjuk és összesen 1800 ml etanollal mossuk.

A kapott szilárd anyagot 4650 ml etanol és 41 g Hünig-bázis elegyében szuszpendáljuk és a reakcióelegyet visszafolyató hűtő alatt 3 órán át keverjük, utána szobahőmérsékletre hagyjuk lehűlni, a szilárd anyagot leszívátjuk, összesen 1000 ml etanollal mossuk, majd vákuumos szárítószekrényben 60-70 °C-on súlyállandóságig szárítjuk. 1130 homokszínű szilárd anyagot kapunk, amely az 5. ábrán mutatott por röntgendiffraktogrammal rendelkezik.

Az így előállított szilárd anyag 500 mg-ját szobahőmérsékleten és 95 % relatív páratartalom mellett (ezt $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \times 12 \text{ H}_2\text{O}$ telített, az alján még fel nem oldott anyagot tartalmazó vizes oldatával állítottuk be) 11 napon át tároljuk. 695 mg terméket kapunk.

Az így kapott szilárd anyag 200 mg-ját vákuumos szárítószekrényben 100 °C-on 24 órán át szárítjuk P_2O_5 felett. 134 mg szilárd anyagot kapunk, amely a por röntgendiffraktogram (6. ábra) szerint túlnyomó részben amorf. Differenciális termoanalízisét a 7. ábra mutatja.

A kapott szilárd anyag 30 mg-ját nitrogén légkör alatt 2 órán át 180 °C-on tartjuk. A kapott 27 mg szilárd anyag por röntgendiffraktogramját az 1. ábra, differenciális termodiagramját a 2. ábra, IR-színképét a 3. ábra mutatja.

**Szabadalmi igénypontok**

1. 8-Ciano-1-ciklopropil-7-(1S,6S-2,8-diazabiciklo[4.3.0]nonán-8-il)-6-fluor-
-1,4-dihidro-4-oxo-3-kinolin-karbonsav (CCDC) C-kristálmódosulata, amelynek
röntgen-pordiffraktogramjában az alábbiakban megadott visszaverődési helyzetekben
(2 teta, θ) nagy és közepes intenzitás mutatkozik:

2 θ (2 teta)

5,7

12,6

15,5

17,2

20,2

26,4

27.

2. 8-Ciano-1-ciklopropil-7-(1S,6S-2,8-diazabiciklo[4.3.0]nonán-8-il)-6-fluor-
-1,4-dihidro-4-oxo-3-kinolin-karbonsav (CCDC) C-kristálmódosulata, amelynek
röntgen-pordiffraktogramjában az alábbiakban megadott visszaverődési helyzetekben
(2 teta, θ) nagy és közepes intenzitás mutatkozik:

2 θ (2 teta)

5,7

12,6

15,5

17,2

20,2

26,4

27

és differenciális termoanalízis segítségével meghatározott olvadáspontja 235 °C és
237 °C közötti.

3. 8-Ciano-1-ciklopropil-7-(1S,6S-2,8-diazabiciklo[4.3.0]nonán-8-il)-6-fluor-
-1,4-dihidro-4-oxo-3-kinolin-karbonsav (CCDC) C-kristálmódosulata, azzal állítható



elő, hogy ismeretlen módosulatú vagy amorf CCDC-t legalább 92 %-os relatív páratartalomnak teszünk ki, míg tömege már nem változik, majd a terméket szárítjuk és utána az átalakulás hőmérsékletnél magasabb hőmérsékletre melegítjük.

4. Eljárás C-módosulatú CCDC előállítására, *azzal jellemezve*, hogy ismeretlen módosulatú vagy amorf CCDC-t legalább 92 %-os relatív páratartalomnak teszünk ki, míg tömege már nem változik, majd a terméket szárítjuk és utána az átalakulás hőmérsékletnél magasabb hőmérsékletre melegítjük.

5. Gyógyászati készítmény, amely a szokásos segéd- és hordozóanyagok mellett az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti C-módosulatú CCDC-t tartalmazza.

6. Az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti C-módosulatú CCDC alkalmazása gyógyászati készítmények előállítására.

7. Az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti C-módosulatú CCDC alkalmazása antibakteriális készítményekben.

A meghatalmazott:

8 lap rajz

BOROS ISTVÁN

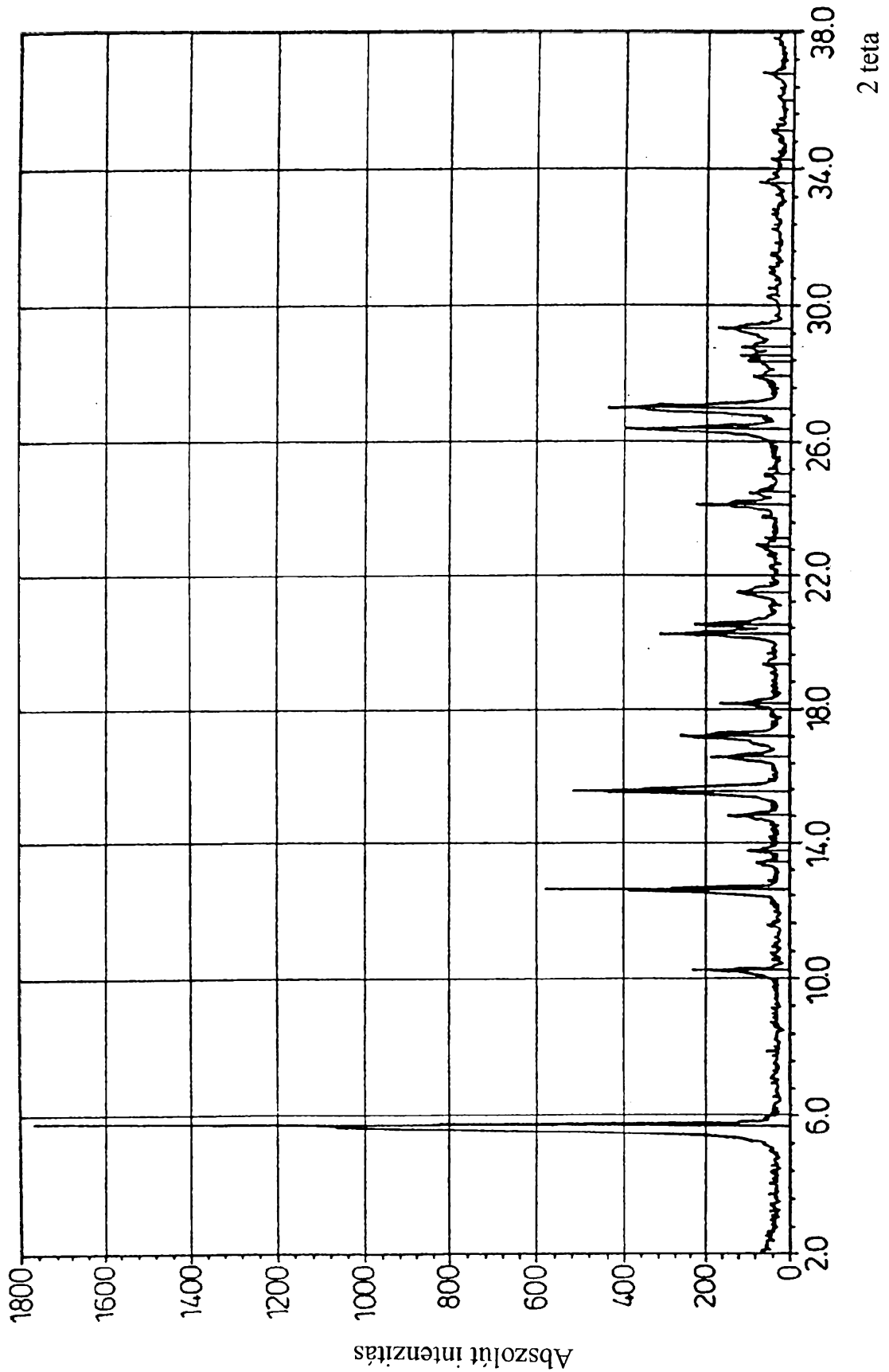
PC2 6

55010

8/1

1. ábra

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



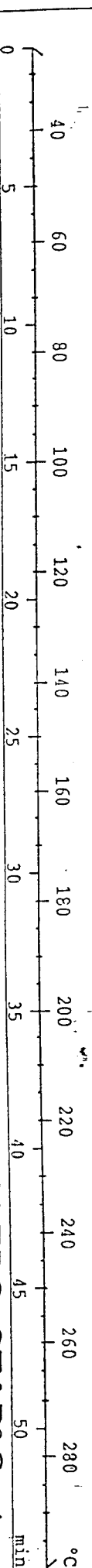
endo

8/2

Methodname: 25-300/5grad/min

Integral 146.08 mJ
Peakhöhe 2.59 mW
Extrapol. Peak 235.94 °C
Peakweite 3.90 °C

2
mW



Bayer AG

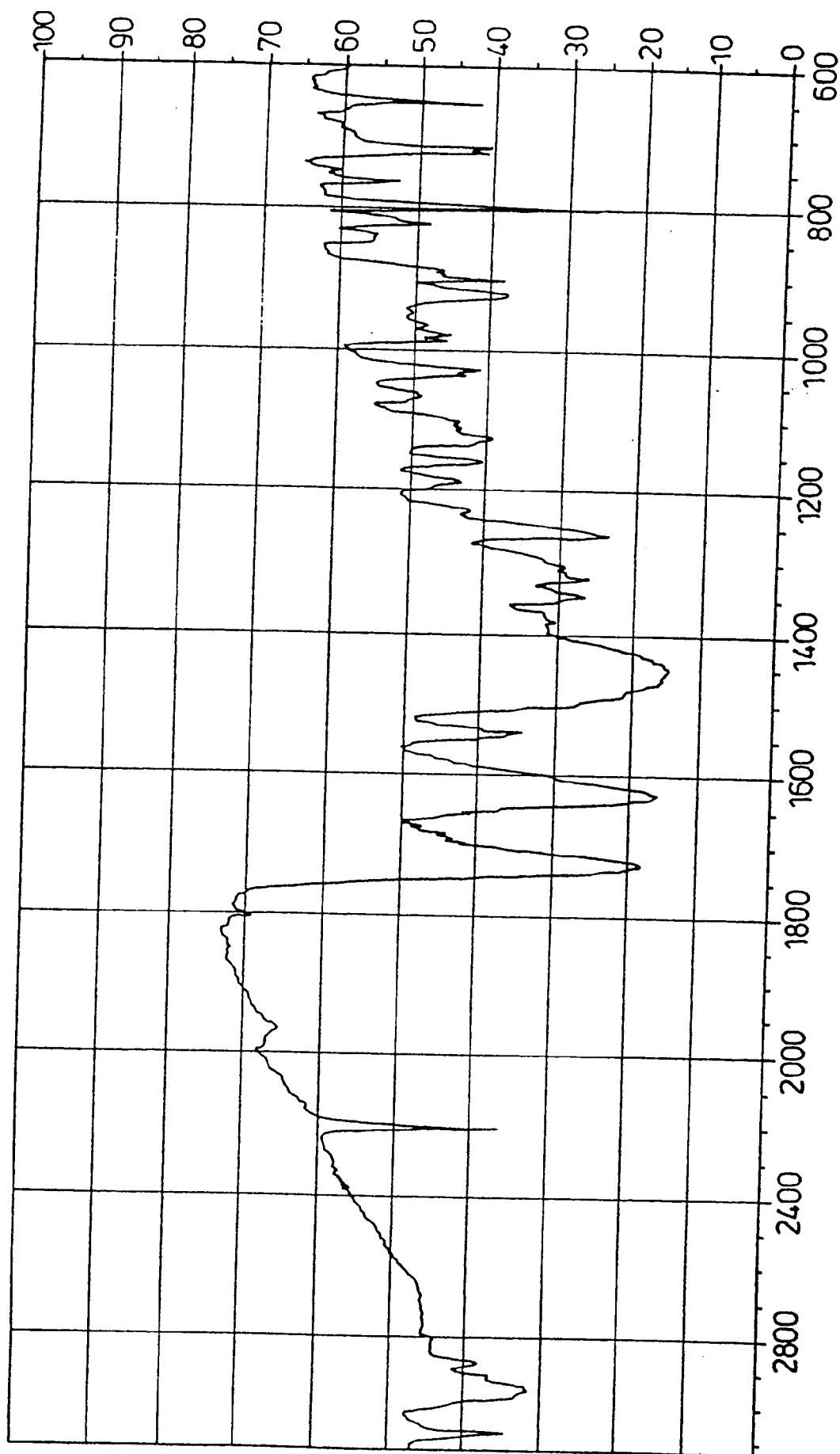
METTLER TOLEDO STAR[®] System

Abb. 2

1.1 2 2 5 4 2

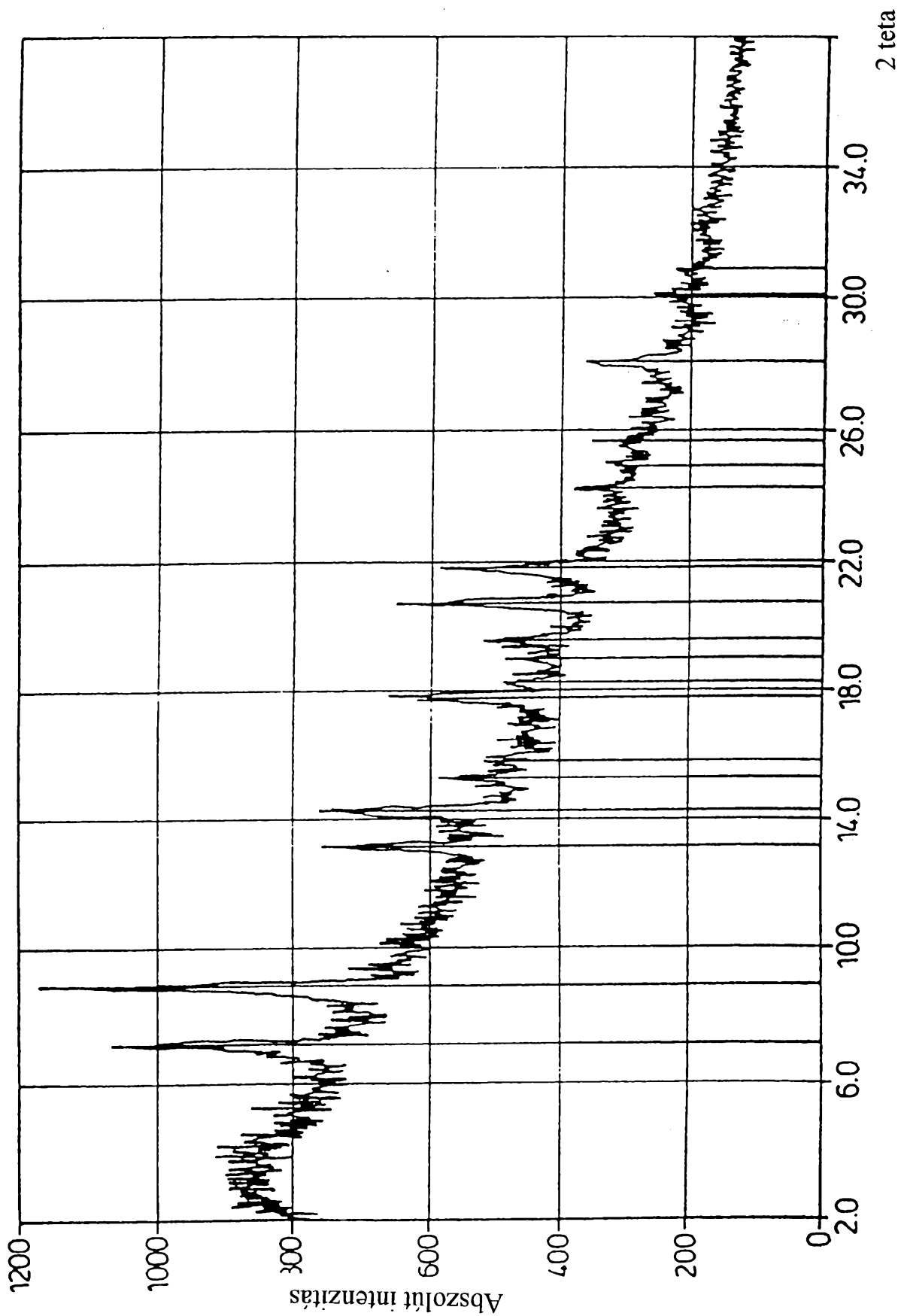
3. ábra

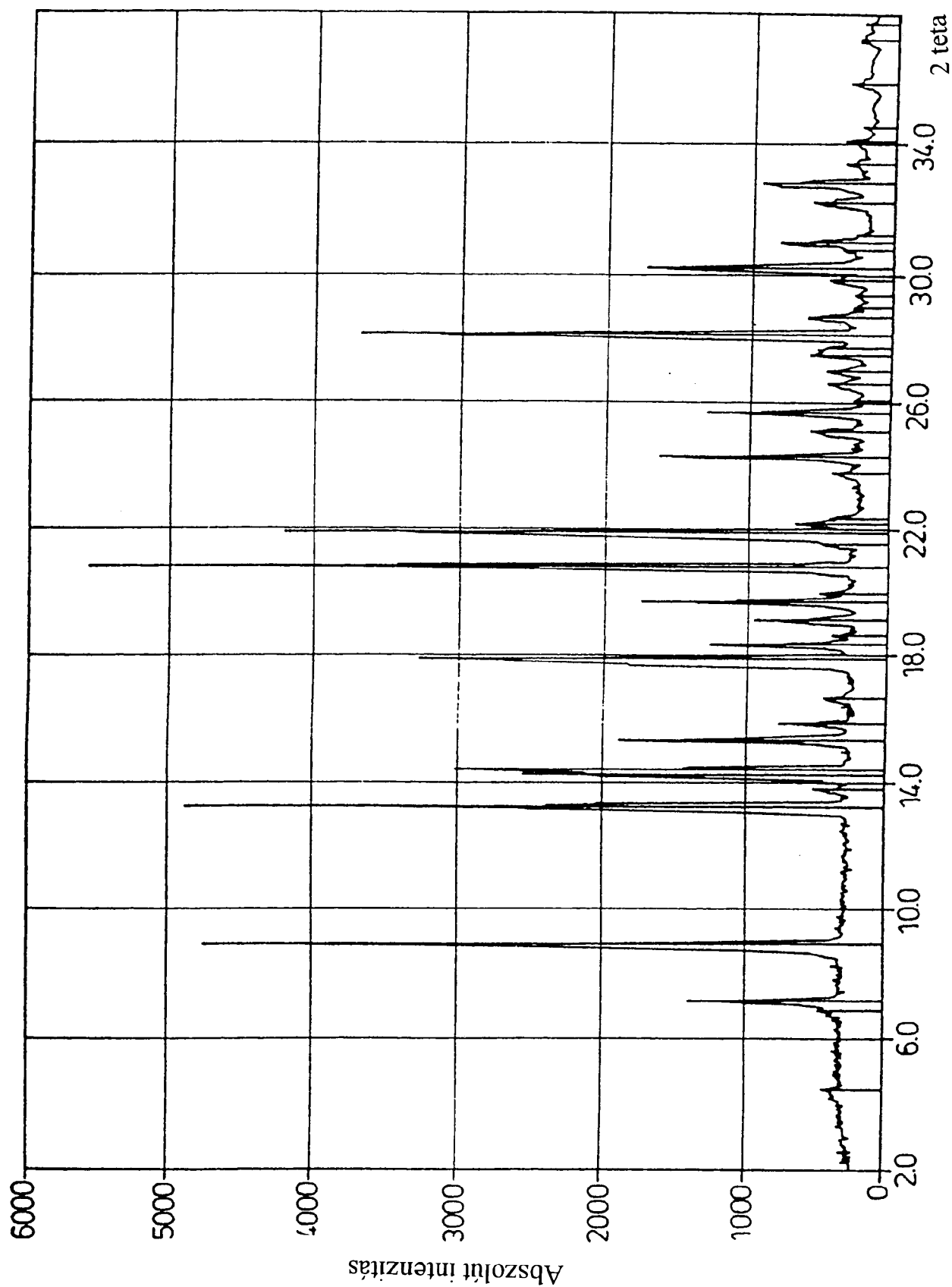
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



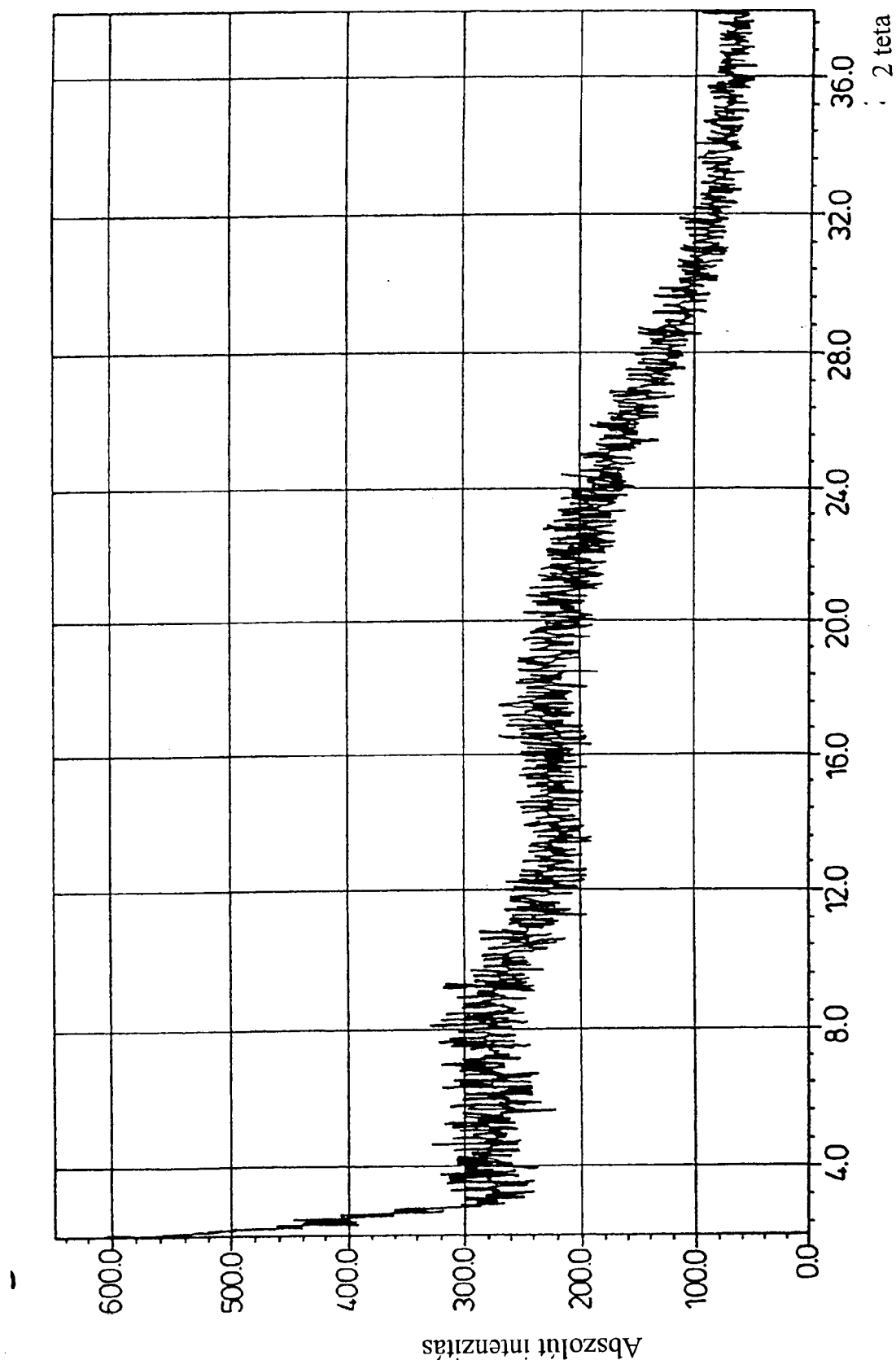
4. ábra

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

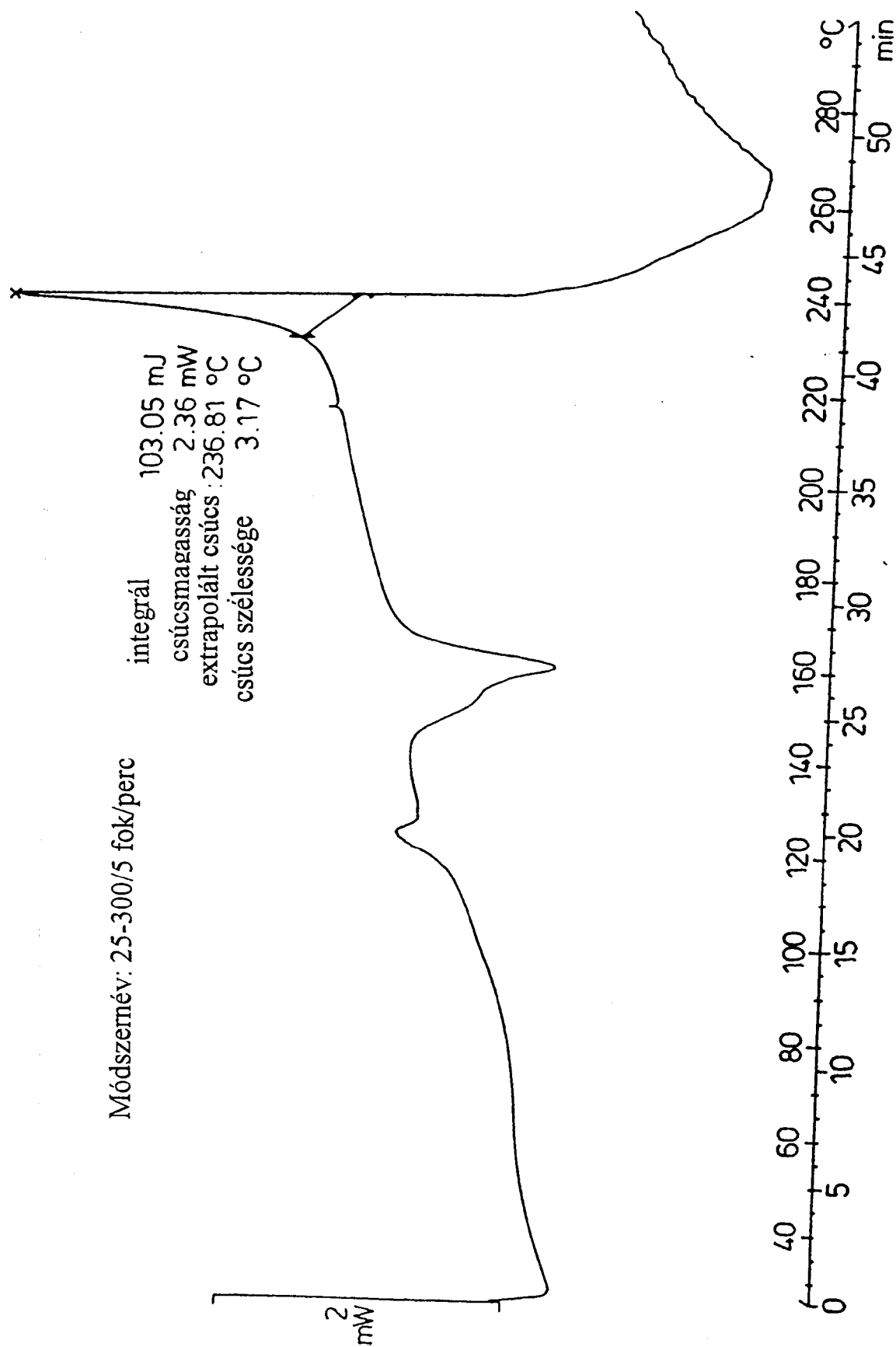




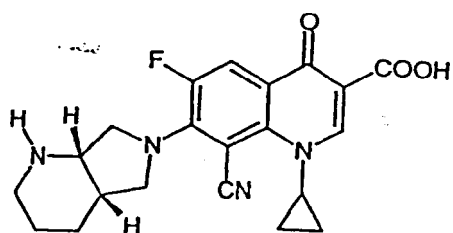
6. ábra KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY_



7. ábra KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



(1)