

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 388 921**

51 Int. Cl.:
C07D 513/04 (2006.01)
B01D 9/02 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04730102 .3**
96 Fecha de presentación: **28.04.2004**
97 Número de publicación de la solicitud: **1626051**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **15.02.2006**

54 Título: **Cristales de solvato derivado de ácido quinolincarboxílico**

30 Prioridad:
30.04.2003 JP 2003124643
13.01.2004 JP 2004006057

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
19.10.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
19.10.2012

73 Titular/es:
NIPPON SHINYAKU CO., LTD.
14, KISSHOIN NISHINOSHO MONGUCHICHO,
MINAMI-KU
KYOTO-SHI, KYOTO 601-8550, JP

72 Inventor/es:
AKAI, Jun y
NISHIDA, Hiroshi

74 Agente/Representante:
Arias Sanz, Juan

ES 2 388 921 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Cristales de solvato derivado de ácido quinolincarboxílico

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a un cristal de solvato de acetonitrilo (denominado compuesto B a continuación en el presente documento) del ácido 6-fluoro-1-metil-7-[4-(5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)-metil-1-piperazinil]-4-oxo-4H-[1,3]tiazeto[3,2-a]quinolin-3-carboxílico (denominado compuesto A a continuación en el presente documento), a un método para producir el cristal de compuesto B y a un método para producir el cristal tipo III de compuesto A usando el cristal de compuesto B.

Antecedentes de la técnica

10 El compuesto A tiene una actividad antibacteriana excelente (véase, por ejemplo, el documento de patente 1) y se ha introducido en el mercado como agente antibacteriano sintético. Se sabe que existen 3 tipos de formas de cristal (tipo I, tipo II y tipo III) de compuesto A, y se denominan tipo I, tipo II y tipo III en orden descendente de temperatura de fusión en la medición por calorimetría diferencial de barrido (denominada DSC a continuación en el presente documento) (véase, por ejemplo, el documento no de patente 1). Además, considerando la solubilidad, capacidad de
15 absorción, efecto terapéutico y similares de las formas de cristal respectivas, se ha introducido en el mercado el cristal tipo III del mismo (véase, por ejemplo, el documento no de patente 1).

Se sabe que los cristales tipo I, tipo II y tipo III de compuesto A se obtienen mediante cristalización en acetonitrilo, sin embargo, no se han conocido las condiciones de cristalización del mismo ni tampoco se ha conocido la existencia del compuesto B (véase, por ejemplo, el documento no de patente 1).

20 Documento de patente 1: documento JP-A-1-294680

Documento no de patente 1: Kazuro Kakemi y otros 7, "Chemical Structure, physicochemical properties and stability of Prulifloxacin", IYAKUHIN KENKYU, vol. 28(1), págs. 1-11 (1997)

Descripción de la invención

25 Un objeto de la presente invención es principalmente proporcionar un material de partida para producir el cristal tipo III de compuesto A que tenga un efecto farmacéutico y farmacológico excelente, y un método para producir el mismo.

Hasta ahora, se consideraba que el cristal tipo III de compuesto A se obtenía directamente a partir de una disolución en acetonitrilo de compuesto A al igual que los cristales tipo I y tipo II. Sin embargo, los presentes inventores hallaron que el cristal tipo III no se obtiene directamente mediante recristalización como los cristales tipo I y tipo II,
30 sino que se obtienen mediante desolvatación de un cristal de compuesto B (véanse los ejemplos experimentales 1 a 3 descritos posteriormente). Los presentes inventores hallaron que el cristal de compuesto B es un producto intermedio importante para producir un producto farmacéutico (el cristal tipo III de compuesto A).

Además, los presentes inventores han realizado estudios intensos sobre un método para precipitar preferentemente el cristal de compuesto B, y como resultado, hallaron que el objeto se logra controlando la concentración de
35 supersaturación (véase el ejemplo experimental 1 descrito posteriormente).

Es decir, los presentes inventores hallaron que el cristal de compuesto B puede precipitarse preferentemente controlando la concentración de supersaturación en la cristalización usando acetonitrilo como disolvente, y luego, realizando desolvatación del cristal, puede producirse el cristal tipo III de compuesto A, por tanto se ha completado la presente invención.

40 La presente invención incluye,

(1) un cristal de compuesto B que muestra picos de difracción al menos a 7,3°, 14,7°, 19,2° y 22,3° en el espectro de difracción de rayos X de polvo;

(2) un método para producir un cristal de compuesto B caracterizado por realizar la cristalización a partir de una disolución en acetonitrilo de compuesto A, controlando que la concentración de supersaturación (g/100 g) sea de
45 desde 2,15 hasta 2,36 en el momento de producirse el núcleo espontáneo

en el que la temperatura de la disolución en el momento de producirse el núcleo espontáneo es de 70°C o inferior.

En la presente invención, el término "núcleo espontáneo" significa el núcleo de cristal que se produce espontáneamente cuando se realiza la cristalización sin usar un cristal simiente.

50 En la presente invención, el término "concentración de supersaturación: Cx (g/100 g)" significa el grado del estado de supersaturación y se representa mediante la siguiente fórmula.

$$C_x = C - C_s$$

Donde, C (g/100 g) indica la masa (en cuanto al desolvato) de compuesto B disuelto en 100 g de un disolvente.

C_s (g/100 g) indica la solubilidad de saturación (en cuanto al desolvato) de compuesto B disuelto en 100 g de un disolvente a la temperatura en el momento de producirse el núcleo espontáneo o la adición del cristal simiente.

- 5 Es decir, el caso de $C_x > 0$ indica que está en un estado de supersaturación, y el caso de $C_x < 0$ indica un estado en el que no se alcanza la saturación.

En la presente invención, el término “cantidad en cuanto al desolvato” significa la masa obtenida convirtiendo la masa de compuesto B (solvato) en la masa de desolvato. Por ejemplo, en el caso de 502,5 g de compuesto B, la cantidad en cuanto al desolvato se convierte en 461,5 g.

- 10 En la presente invención, el término “desolvatación” significa la eliminación de disolvente de un solvato. Por ejemplo, en el caso en el que un disolvente es agua, puede mencionarse como ejemplo la conversión de un hidrato en una forma anhidra eliminando las moléculas de agua.

Breve descripción de los dibujos

- 15 La figura 1 muestra un gráfico de espectro de difracción de rayos X de polvo del cristal tipo I de compuesto A. El eje vertical indica la intensidad (cps) y el eje horizontal indica el ángulo de difracción ($2\theta \pm 0,2^\circ$).

La figura 2 muestra un gráfico de espectro de difracción de rayos X de polvo del cristal tipo II de compuesto A. El eje vertical indica la intensidad (cps) y el eje horizontal indica el ángulo de difracción ($2\theta \pm 0,2^\circ$).

La figura 3 muestra un gráfico de espectro de difracción de rayos X de polvo del cristal de compuesto B. El eje vertical indica la intensidad (cps) y el eje horizontal indica el ángulo de difracción ($2\theta \pm 0,2^\circ$).

- 20 La figura 4 muestra un gráfico de espectro de difracción de rayos X de polvo del cristal tipo III de compuesto A. El eje vertical indica la intensidad (cps) y el eje horizontal indica el ángulo de difracción ($2\theta \pm 0,2^\circ$).

Mejor modo de llevar a cabo la invención

- 25 Puede producirse un cristal de compuesto B ajustando la concentración de supersaturación (g/100 g) en el momento de producirse el núcleo espontáneo para que sea de desde 2,15 hasta 2,36 y realizando la cristalización a partir de una disolución en acetonitrilo de compuesto A mientras que se suprime la formación del cristal tipo I o tipo II de compuesto A.

- 30 Por otro lado, en el caso en el que la cristalización se realiza en la condición de añadir cristales simientes, los cristales obtenidos dependen de la forma de cristal del cristal simiente. Por tanto, el cristal de compuesto B puede producirse incluso en la condición en la que la concentración de supersaturación (g/100 g) es de desde 0,41 hasta 2,36 en la cristalización añadiendo cristales simientes en comparación con la cristalización por producción de núcleo espontáneo. Se prefiere que los cristales simientes se añadan en una cantidad superior (no inferior a 0,004 g/100 g de disolvente) a la habitual (inferior a 0,004 g/100 g de disolvente). En el caso en el que la cantidad de cristales simientes es pequeña, los cristales simientes añadidos se convierten en un estímulo y se observa la producción de un nuevo núcleo espontáneo. Sin embargo, en el caso en el que los cristales simientes se añaden en una gran cantidad, se da prioridad al crecimiento del cristal simiente añadido, y se suprime la producción de un núcleo espontáneo, mediante lo cual puede suprimirse la contaminación del cristal tipo I o tipo II de compuesto A hasta un nivel mínimo.

- 35 El cristal de compuesto B se somete a transformación mediada por disolvente, por tanto, se controla la temperatura de una disolución en el momento de producirse el núcleo espontáneo y en el momento de la adición de cristales simientes para que sea de 70°C o inferior, preferiblemente de 67°C o inferior y más preferiblemente de 55°C o inferior.

En la presente invención, el término “transformación mediada por disolvente” significa la transformación de un cristal en otra forma de cristal en presencia de un disolvente. Por ejemplo, significa que a una temperatura predeterminada, el cristal de compuesto B se transforma en el cristal tipo I de compuesto A en un disolvente.

- 45 El cristal tipo III de compuesto A puede producirse realizando la desolvatación del cristal de compuesto B. La desolvatación puede realizarse secando los cristales de solvato según un método convencional; sin embargo, se prefiere realizarlo a 80°C o inferior a una presión reducida. Además, tal como se describió anteriormente, el cristal tipo III de compuesto A se somete a transformación mediada por disolvente, por tanto se controla la temperatura de secado para que sea de 70°C o inferior, preferiblemente de 67°C o inferior y más preferiblemente de 55°C o inferior.

- 50 Más específicamente, el cristal de compuesto B puede producirse, por ejemplo, tal como sigue.

(1) Etapa de disolución

Se disuelve el compuesto A en acetonitrilo. Se ajustan las cantidades de acetonitrilo y compuesto A usados de modo que se obtiene una concentración de supersaturación predeterminada. Se prefiere que la disolución se realice mediante calentamiento. No existe restricción sobre la temperatura de calentamiento, sin embargo, se realiza preferiblemente a una temperatura de aproximadamente el punto de ebullición del acetonitrilo. Además, se prefiere que esta etapa se realice en un flujo de un gas inerte tal como nitrógeno o argón.

Con el fin de eliminar sustancias insolubles, la disolución puede someterse a filtración. Con el fin de impedir que se forme un cristal durante la filtración, se prefiere realizar la filtración usando un filtro con un dispositivo de calentamiento a una presión aumentada. En el caso en el que se observe la formación de cristales en el filtrado, los cristales pueden disolverse de nuevo mediante recalentamiento tras la filtración.

(2) Etapa de enfriamiento

Se enfría la disolución para precipitar un cristal. Es necesario controlar la temperatura a la que comienza a precipitar un cristal, por tanto, en el caso en el que la cristalización se realice sin añadir cristales simientes, se necesita atención. No existe restricción sobre la velocidad de enfriamiento tras precipitarse un cristal, sin embargo, el enfriamiento se realiza preferiblemente a una velocidad de aproximadamente 0,04°C/min o más rápida, y más preferiblemente a una velocidad de aproximadamente 0,22°C/min o más rápida. No existe restricción particular sobre la temperatura de enfriamiento (la temperatura en el momento de recoger los cristales precipitados), sin embargo, es preferiblemente de desde 0 hasta 45°C, y más preferiblemente de desde 0 hasta 25°C. No existe restricción sobre el tiempo de retención tras alcanzar la temperatura de enfriamiento, sin embargo, es preferiblemente de 30 minutos o más, y más preferiblemente de 90 minutos o más. Además, se prefiere que esta etapa se realice en una corriente de un gas inerte tal como nitrógeno o argón.

(3) Etapa de recogida de cristales

Los cristales precipitados pueden recogerse mediante un método conocido tal como filtración o centrifugación y pueden secarse. El secado de los cristales precipitados puede realizarse mediante un método convencional. Con el fin de impedir la transformación mediada por disolvente, se ajusta la temperatura durante el secado a 70°C o inferior, preferiblemente a 67°C o inferior, y más preferiblemente a 55°C o inferior. Además, el cristal es propenso a desolvatarse, y en algunos casos se observa la formación de un desolvato. Con el fin de impedir la desolvatación, se prefiere secarlo a una temperatura habitual o inferior a una presión reducida. A propósito, el cristal se usa como material de partida del cristal tipo III de compuesto A, por tanto, puede usarse como material de partida de cristal tipo III de compuesto A descrito posteriormente sin estar particularmente seco.

(4) Método para producir el cristal tipo III de compuesto A

El cristal tipo III de compuesto A puede producirse realizando desolvatación de un cristal de compuesto B según un método convencional. No existe restricción sobre la condición de secado siempre que el disolvente pueda eliminarse del cristal del solvato, sin embargo, el secado se realiza preferiblemente a 80°C o inferior, a una presión reducida. Además, con el fin de impedir la transformación mediada por disolvente, el secado se realiza durante de varias horas a varias decenas de horas a una temperatura de secado de 70°C o inferior, preferiblemente 67°C o inferior, y más preferiblemente 55°C o inferior.

A continuación en el presente documento, se explicará la presente invención en más detalle con referencia a los ejemplos de referencia, ejemplos y ejemplos experimentales. Sobra decir que la presente invención no se limita a los siguientes ejemplos.

A propósito, en esta descripción, se llevaron a cabo análisis térmicos (análisis DSC y análisis TG) usando un calorímetro diferencial de barrido de flujo de calor DSC-50, un analizador termogravimétrico TGA-50 y un sistema de análisis térmico TA-50, que se fabrican por Shimadzu, a una velocidad de calentamiento de 10°C/min, y se midió la difracción de rayos X de polvo usando un difractómetro de rayos X de polvo fabricado por Rigaku Denki Co. A propósito, el error de medición del aparato es de $\pm 0,2^\circ$.

Ejemplo de referencia 1

El cristal tipo I de ácido 6-fluoro-1-metil-7-[4-(5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)-metil-1-piperazinil]-4-oxo-4H-[1,3]tiazeto[3,2-a]quinolin-3-carboxílico (compuesto A)

Se obtuvo el compuesto A según la descripción del documento de patente 1. Se disolvió el compuesto (7,0 g) mediante calentamiento en 560 g de acetonitrilo. Se enfrió gradualmente la disolución, y en el momento en el que la temperatura de la disolución fue de 25°C, se añadieron 0,022 g del cristal tipo I como cristal simiente para permitir que precipitara, mediante lo cual se obtuvieron 1,80 g del cristal tipo I de compuesto A. Se sometió el cristal a análisis DSC, y como resultado, la temperatura de fusión (pico endotérmico) fue de desde 213 hasta 225°C (degradación).

En el documento no de patente 1, las formas de cristal se denominan tipo I, tipo II y tipo III en orden descendente de la temperatura de fusión en el análisis DSC. Cuando se comparan los resultados del análisis DSC de los cristales

obtenidos en el ejemplo de referencia 1, el ejemplo de referencia 2 y el ejemplo 3, el cristal obtenido en este ejemplo de referencia correspondía al cristal tipo I de compuesto A.

Los datos del espectro de difracción de rayos X de polvo del cristal obtenido se muestran en la figura 1. El cristal tipo I de compuesto A muestra picos notables a 12,5°, 16,5°, 18,0° y 24,0°.

5 Ejemplo de referencia 2

El cristal tipo II de ácido 6-fluoro-1-metil-7-[4-(5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)-metil-1-piperazinil]-4-oxo-4H-[1,3]tiazeto[3,2-a]quinolin-3-carboxílico (compuesto A)

10 Se obtuvo el compuesto A según la descripción del documento de patente 1. Se disolvió el compuesto (14,4 g) mediante calentamiento en 560 g de acetonitrilo. Se enfrió gradualmente la disolución, y en el momento en el que la temperatura de la disolución fue de 25°C, se añadieron 0,02 g del cristal tipo II como cristal simiente para permitir que precipitara, mediante lo cual se obtuvieron 10,8 g del cristal tipo II de compuesto A. Se sometió el cristal a análisis DSC, y como resultado, la temperatura de fusión (pico endotérmico) fue de desde 179 hasta 189°C (transformación a cristal tipo I) y de desde 213 hasta 225°C (degradación).

15 Cuando se comparan los resultados del análisis DSC de los cristales obtenidos en el ejemplo de referencia 1, el ejemplo de referencia 2 y el ejemplo 3, el cristal obtenido en este ejemplo de referencia correspondía al cristal tipo II de compuesto A.

Los datos de espectro de difracción de rayos X de polvo del cristal obtenido se muestran en la figura 2. El cristal tipo II de compuesto A muestra picos notables a 9,9°, 18,0°, 20,3° y 24,6°.

Ejemplo 1

20 Un cristal de solvato de acetonitrilo (compuesto B) del ácido 6-fluoro-1-metil-7-[4-(5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)-metil-1-piperazinil]-4-oxo-4H-[1,3]tiazeto[3,2-a]quinolin-3-carboxílico

25 Se obtuvo el compuesto A según la descripción del documento de patente 1. Se disolvió el compuesto (15,0 g) mediante calentamiento en 560 g de acetonitrilo, y se realizó la cristalización sin añadir cristales simientes, mediante lo cual se obtuvieron 11,99 g del cristal de compuesto B (en cuanto al desolvato). Se sometió el cristal a análisis DSC, y como resultado, la temperatura de fusión (pico endotérmico) fue de desde la temperatura habitual hasta 130°C (desolvatación), de desde 134 hasta 149°C (transformación) y de desde 213 hasta 225°C (degradación).

30 (1) A partir de los resultados de análisis DSC y análisis TG, la cantidad reducida de la masa cuando se produjo la desolvatación indica que se solvata una molécula de acetonitrilo por una molécula de compuesto A. Cuando se analizó el cristal mediante difracción de rayos X de polvo después que se redujo la masa, se obtuvo el mismo gráfico que el del espectro del cristal tipo III de compuesto A. (2) Cuando se llevó a cabo el análisis de difracción de rayos X de polvo para el cristal obtenido manteniendo el cristal tipo III de compuesto A en el vapor saturado de acetonitrilo, los resultados coincidieron con los datos espectrales del cristal del ejemplo 1. Además, (3) el cristal a partir del cual se eliminó completamente el disolvente adherido mediante secado meticuloso, se analizó mediante cromatografía de gases, y como resultado, se detectó acetonitrilo. Además, (4) para la cristalización, no se usaron disolventes distintos a acetonitrilo. A partir de los resultados descritos anteriormente y similares, se halló que el cristal obtenido
35 en el ejemplo 1 es un solvato de acetonitrilo del compuesto A (compuesto B).

Los datos de espectro de difracción de rayos X de polvo del cristal obtenido se muestran en la figura 3. El cristal de compuesto B muestra picos notables a 7,3°, 12,6°, 14,7°, 16,5°, 19,2°, 22,3° y 25,8°. En particular, los picos a 7,3°, 14,7°, 19,2° y 22,3° son característicos.

40 Ejemplo 2

Un cristal de solvato de acetonitrilo (compuesto B) del ácido 6-fluoro-1-metil-7-[4-(5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)-metil-1-piperazinil]-4-oxo-4H-[1,3]tiazeto[3,2-a]quinolin-3-carboxílico

45 Se obtuvo el compuesto A según la descripción del documento de patente 1. Se disolvió el compuesto (3,93 g) mediante calentamiento en 561,5 g de acetonitrilo. Se enfrió la disolución, gradualmente y en el momento en el que la temperatura de la disolución fue de 25°C, se añadieron 0,449 g de compuesto B (en cuanto al desolvato) como cristal simiente para permitir que precipitara, mediante lo cual se obtuvieron 0,70 g del cristal de compuesto B (en cuanto al desolvato). Los valores físicos (valores de medición de DSC y valores de medición de difracción de rayos X) coincidieron con los del cristal obtenido en el ejemplo 1.

Ejemplo 3

50 El cristal tipo III de ácido 6-fluoro-1-metil-7-[4-(5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)-metil-1-piperazinil]-4-oxo-4H-[1,3]tiazeto[3,2-a]quinolin-3-carboxílico (compuesto A)

Se secó el cristal de compuesto B (9,8 g) durante 24 horas a 50°C a una presión reducida (20 mmHg) para producir

la desolvatación (con un rendimiento de 9,0 g). Se sometió el cristal a análisis DSC, y como resultado, la temperatura de fusión (pico endotérmico) fue de desde 134 hasta 149°C (transformación) y de desde 213 hasta 225°C (degradación).

- 5 Cuando se comparan los resultados de análisis DSC de los cristales obtenidos en el ejemplo de referencia 1, el ejemplo de referencia 2 y el ejemplo 3, el cristal obtenido en este ejemplo de referencia correspondía al cristal tipo III de compuesto A.

Los datos obtenidos de los espectros de difracción de rayos X de polvo se muestran en la figura 4. El cristal de compuesto B muestra picos notables a 7,5°, 8,1°, 13,7°, 17,5° y 26,1°. Este gráfico de espectro coincidió con los espectros de difracción de rayos X del cristal tipo III de compuesto A en el documento no de patente 1.

- 10 Ejemplo experimental 1 Efecto de la concentración de supersaturación sobre la cristalización

Se disolvió una cantidad predeterminada de compuesto A en una cantidad predeterminada de acetonitrilo, se llevó a cabo la cristalización a diversas concentraciones de supersaturación, y se analizaron los cristales obtenidos con un difractor de rayos X de polvo. Los resultados se muestran en la tabla 1.

Tabla 1

Concentración de alimentación (C)	Cristal simiente	Temperatura en el momento de producirse el núcleo espontáneo o la adición de cristales simientes (°C)	Solubilidad en el momento de producirse el núcleo espontáneo o la adición de cristales simientes (Cs)	Concentración de supersaturación (Cx)	Forma de cristal precipitado
2,14	No	25	0,29	1,85	B+I
2,44	No	25	0,29	2,15	B
2,40	No	17	0,19	2,21	B
2,40	No	14,3	0,16	2,24	B
2,68	No	27	0,32	2,36	B
3,66	No	0	0,07	3,59	II
2,32	III	50	1,00	1,32	B+I
1,80	III	25	0,29	1,51	B+I
1,89	III	25	0,29	1,60	B
2,00	III	25	0,29	1,71	B
2,14	III	25	0,29	1,85	B
2,21	III	25	0,29	1,92	B
2,39	III	30	0,38	2,01	B
2,41	III	25	0,29	2,12	B
2,68	III	25	0,29	2,39	B
2,73	III	25	0,29	2,44	B
2,36	B	70	2,36	0,00	B+I
0,70	B	25	0,29	0,41	B
2,36	B	65	1,92	0,44	B
1,34	B	45	0,79	0,55	B
1,07	B	30	0,38	0,69	B
1,61	B	45	0,79	0,82	B
1,25	B	25	0,29	0,96	B
1,43	B	30	0,38	1,05	B
2,36	B	55	1,25	1,11	B
1,52	B	25	0,29	1,23	B
1,75	B	30	0,38	1,37	B
1,75	B	25	0,29	1,46	B
2,36	B	45	0,79	1,57	B
1,96	B	25	0,29	1,67	B
2,10	B	30	0,38	1,72	B
2,14	B	25	0,29	1,85	B
2,36	B	30	0,38	1,98	B
2,36	B	25	0,29	2,07	B
2,41	B	25	0,29	2,12	B

- 15 En la tabla 1, I indica el cristal tipo I de compuesto A, II indica el cristal tipo II de compuesto A, III indica el cristal tipo III de compuesto A y B indica el cristal de compuesto B.

Tal como se muestra en la tabla 1, el cristal tipo III de compuesto A no se obtuvo mediante cristalización debido a la

producción de núcleo espontáneo ni siquiera en el caso en el que se añadió el cristal tipo III de compuesto A como cristal simiente. Lo que se obtuvo fue sólo los cristales tipo I y tipo II de compuesto A y el cristal de compuesto B. Por tanto, se encontró que el cristal tipo III de compuesto A no puede obtenerse directamente mediante recristalización.

- 5 Además, en el caso en el que no se añadieron cristales simientes, se obtuvo el cristal de compuesto B cuando la concentración de supersaturación (g/100 g) en el momento de producirse el núcleo espontáneo era de desde 2,15 hasta 2,36. Sin embargo, cuando la concentración de supersaturación era superior al intervalo, se observó contaminación del cristal tipo II de compuesto A, y cuando ésta era inferior al intervalo, se observó contaminación del cristal tipo I de compuesto A.

- 10 Además, en el caso en el que se añadió el cristal de compuesto B como cristal simiente, se obtuvo el cristal de compuesto B incluso cuando la concentración de supersaturación (g/100 g) en el momento de la adición de cristales simientes era de desde 0,41 hasta 2,12. Se considera que el cristal de compuesto B se precipitó preferentemente suprimiendo la producción de otro núcleo de cristal (el cristal tipo I de compuesto A) debido a la adición de cristales simiente.

Ejemplo experimental 2 Desolvato de cristal de compuesto B

- 15 Se sometió el cristal de compuesto B a desolvatación secando a 80°C durante 24 horas a una presión reducida, y se midió el cristal obtenido con un difractómetro de rayos X de polvo. Como resultado, los valores físicos del cristal obtenido coincidieron con los del cristal obtenido en el ejemplo 3. Por tanto, se encontró que el cristal tipo III de compuesto A puede obtenerse realizando desolvatación del cristal de compuesto B.

Ejemplo experimental 3 Investigación sobre disolvente para cristalización

- 20 (1) Se investigó, si el compuesto A se disolvía, añadiendo 3 ml de un disolvente a 50 mg de compuesto A.
- (2) Con el fin de investigar la estabilidad de compuesto A en un disolvente, se añadió un volumen de 2 veces (el volumen de un disolvente (ml)/el peso de una sustancia disuelta (g)) de un disolvente al compuesto A, se mantuvo la mezcla a 50°C durante 1000 minutos, y luego se investigó la estabilidad del compuesto mediante cromatografía de líquidos de alta resolución.
- 25 Los resultados de (1) descrito anteriormente se muestran en la columna de *1 de la tabla 2 y los resultados de (2) descrito anteriormente se muestran en la columna de *2 de la tabla 2.

Tabla 2

Disolvente	Solubilidad (*1)	Estabilidad química (*2)
acetonitrilo	O	O
éter de petróleo	X	-
ligroína	X	-
hexano	X	-
benceno	X	-
heptano	X	-
metilciclohexano	X	-
tolueno	X	-
xileno	X	-
p-cimeno	X	-
tetracloruro de carbono	X	-
cloroformo	X	-
tricloroetileno	X	-
tetracloroetileno	X	-
diisopropil éter	X	-
tetrahidrofurano	X	-
dioxano	X	-
dibutil éter	X	-
difenil éter	X	-
acetato de etilo	X	-
acetato de metilo	X	-
acetato de isopropilo	X	-
acetona	X	-
metiletilcetona	X	-
etanol	X	-
metanol	X	X
2-propanol	X	-
alcohol isobutílico	X	-

1-butanol	x	-
glicerina	x	-
cresol	x	-
formamida	x	-
piridina	Δ	-
nitrometano	Δ	-
cloroacetnitrilo	Δ	-
N,N-dimetilformamida	Δ	-
ácido fórmico	Δ	x
ácido acético	Δ	x
anilina	Δ	x
2-etoxietanol	O	x
fenol	O	x
anhídrido acético	O	x

5 En la columna de *1 de la tabla 2, "O" indica que en el caso en el que un disolvente tiene un punto de ebullición de 130°C o superior, aquel en el que se disuelve el compuesto A a 130°C, y en el caso en el que un disolvente tiene un punto de ebullición de 130°C o inferior, aquel en el que se disuelve el compuesto A en el punto de ebullición (disolventes que se consideran apropiados como disolvente para cristalización), "Δ" indica aquel en el que se disuelve el compuesto A a temperatura habitual (disolventes que pueden usarse como disolvente para cristalización), y "x" indica que en el caso en el que un disolvente tiene un punto de ebullición de 130°C o superior, aquel en el que no se disuelve el compuesto A a 130°C, y en el caso en el que un disolvente tiene un punto de ebullición de 130°C o inferior, aquel en el que no se disuelve el compuesto A en el punto de ebullición (disolventes que no son apropiados como disolvente para cristalización). Además, en la columna de *2 de la tabla 2, "O" indica
10 aquel que no tenía un pico distinto al de compuesto A (no existe producto de degradación), "x" indica aquél que tenía un pico distinto al de compuesto A (existe un producto de degradación) y "-" indica que no se sometió a prueba.

Tal como se muestra en la columna de *1 de la tabla 2, como disolvente que puede usarse para cristalización de compuesto B, hubo 7 tipos distintos a acetonitrilo, concretamente, piridina, nitrometano, cloroacetnitrilo, N,N-dimetilformamida, ácido fórmico, ácido acético y anilina. Sin embargo, en los 3 tipos de disolventes, concretamente,
15 ácido fórmico, ácido acético y anilina, se observó un producto de degradación de compuesto A, por tanto, los 3 tipos de disolventes mencionados anteriormente no fueron apropiados como disolvente para cristalización.

Por consiguiente, usando los otros 4 tipos de disolventes, se añadió una cantidad predeterminada de compuesto A a una cantidad predeterminada de un disolvente, se disolvió aumentando la temperatura hasta 78°C o superior, y se enfrió la mezcla hasta 25°C. Se filtraron los cristales precipitados, y se midieron con un difractor de rayos X de
20 polvo. Los resultados se muestran en la tabla 3.

Tabla 3

Disolvente	Cantidad de alimentación		Forma de cristal
	cantidad de sustancia disuelta (g)	cantidad del disolvente (ml)	
piridina	4	67	I
nitrometano	3	50	II
cloroacetnitrilo	1	5	I
N,N-dimetilformamida	6	50	I

En la tabla 3, I indica el cristal tipo I de compuesto A, II indica el cristal tipo II de compuesto A.

Tal como se muestra en la tabla 3, con los 4 tipos de disolventes investigados, no pudo obtenerse un cristal distinto a los cristales tipo I y tipo II de compuesto A.

25 Ejemplo experimental 4 Investigación sobre la transformación mediada por disolvente

Se añadió el cristal de compuesto B a acetonitrilo en una cantidad no inferior a la concentración de supersaturación a una temperatura predeterminada (en un estado en el que no se disuelven todos los cristales añadidos y algunos cristales están presentes), se agitó durante 30 minutos, y luego se filtró el cristal y se midió con un difractor de rayos X de
30 polvo. Los resultados se muestran en la tabla 4.

Tabla 4

Temperatura (°C)	Forma de cristal
25	No cambió
40	No cambió
55	No cambió

67	No cambió
80	Contaminado por el cristal tipo I de compuesto A

Tal como se muestra en la tabla 4, se encontró que a 67°C o inferior, no se observó transformación a partir del cristal de compuesto B a otro cristal, sin embargo, a 80°C, una parte del cristal de compuesto B se transformó al cristal tipo I de compuesto A.

- 5 Por tanto, se considera que se prefiere ajustar las condiciones de cristalización de tal manera que no se permita que el cristal de compuesto B exista en acetonitrilo a no menos de 70°C en la medida de lo posible.

Aplicabilidad industrial

El cristal de compuesto B según la presente invención es un producto intermedio importante para producir el cristal tipo III de compuesto A. Produciendo el cristal de compuesto B, puede producirse preferentemente el cristal tipo III de compuesto A.

- 10 Además, el cristal de compuesto B puede producirse controlando la concentración de supersaturación, por tanto el método de producción del mismo es un método excelente para proporcionar un principio activo a granel (es decir, el cristal tipo III de compuesto A) de alta calidad.

REIVINDICACIONES

1. Cristal de solvato de acetonitrilo del ácido 6-fluoro-1-metil-7-[4-(5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)-metil-1-piperazinil]-4-oxo-4H-[1,3]tiazeto[3,2-a]quinolin-3-carboxílico que muestra picos de difracción al menos a 7,3°, 14,7°, 19,2° y 22,3° ($2\theta \pm 0,2^\circ$) en el espectro de difracción de rayos X de polvo.
- 5 2. Cristal según la reivindicación 1, que muestra picos de difracción al menos a 7,3°, 12,6°, 14,7°, 16,5°, 19,2°, 22,3° y 25,8° ($2\theta \pm 0,2^\circ$) en el espectro de difracción de rayos X de polvo.
3. Método para producir un cristal de solvato de acetonitrilo del ácido 6-fluoro-1-metil-7-[4-(5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)-metil-1-piperazinil]-4-oxo-4H-[1,3]tiazeto[3,2-a]quinolin-3-carboxílico, caracterizado por realizar la cristalización a partir de una disolución en acetonitrilo de ácido 6-fluoro-1-metil-7-[4-(5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)-metil-1-piperazinil]-4-oxo-4H-[1,3]tiazeto[3,2-a]quinolin-3-carboxílico controlando que la concentración de supersaturación (g/100 g) sea de desde 2,15 hasta 2,36 en el momento de producirse el núcleo espontáneo, en el que la temperatura de la disolución en el momento de producirse el núcleo espontáneo es de 70°C o inferior.
- 10

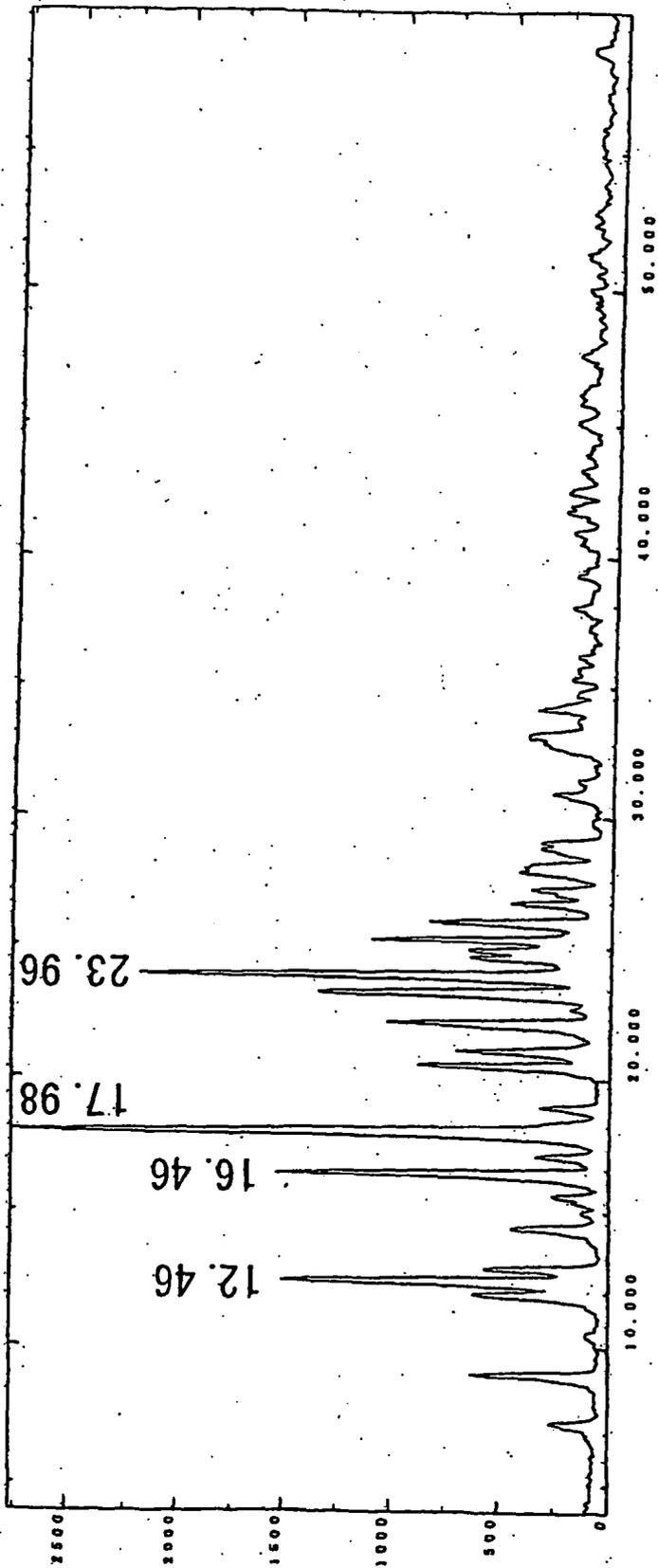


Fig.1

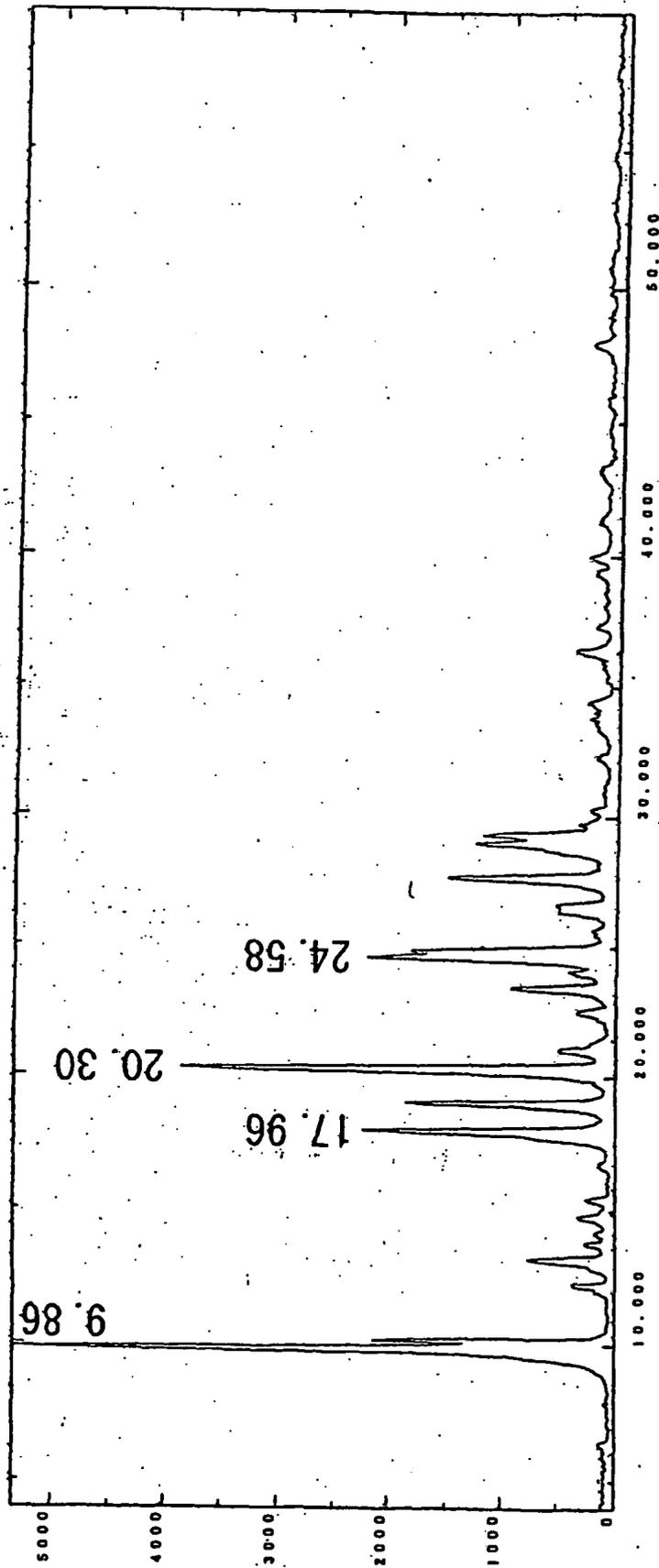
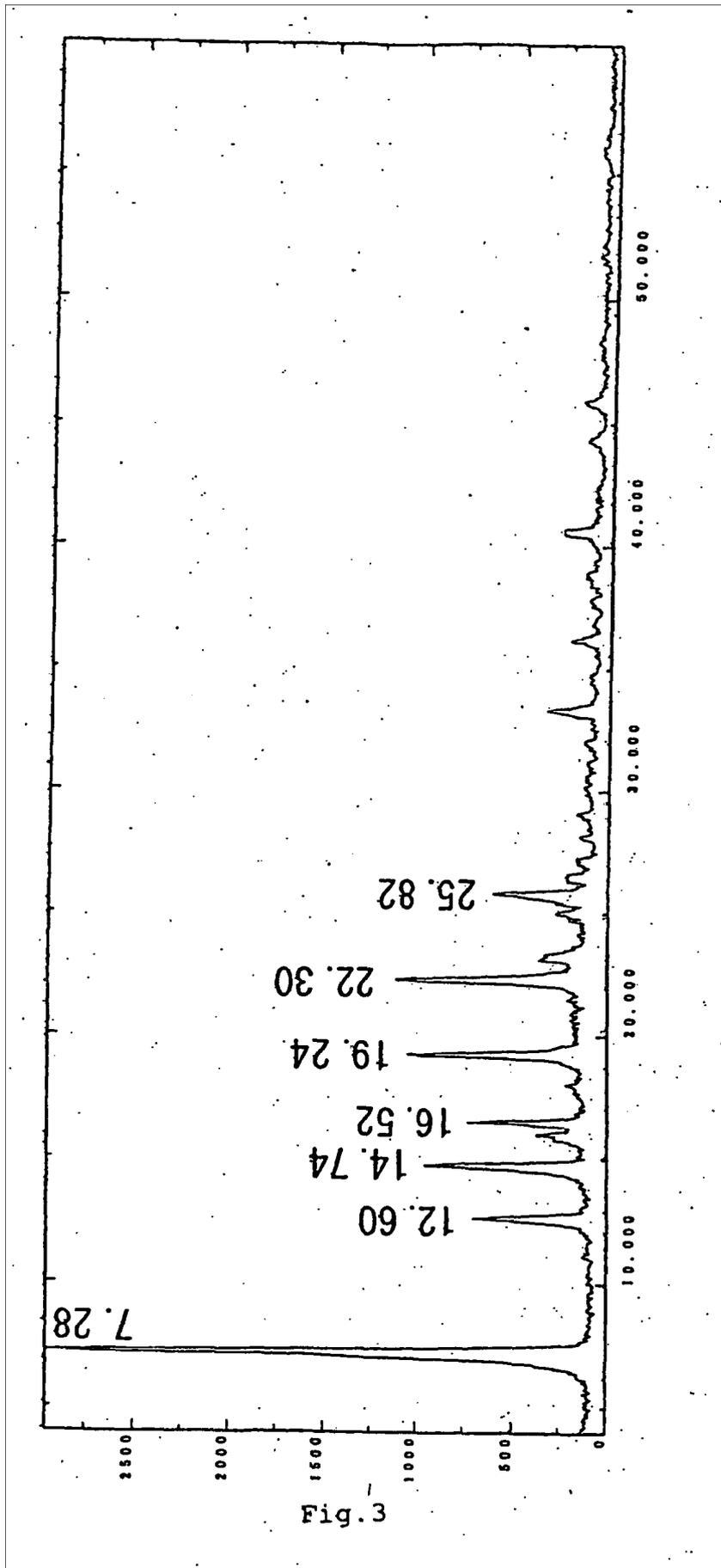


Fig.2



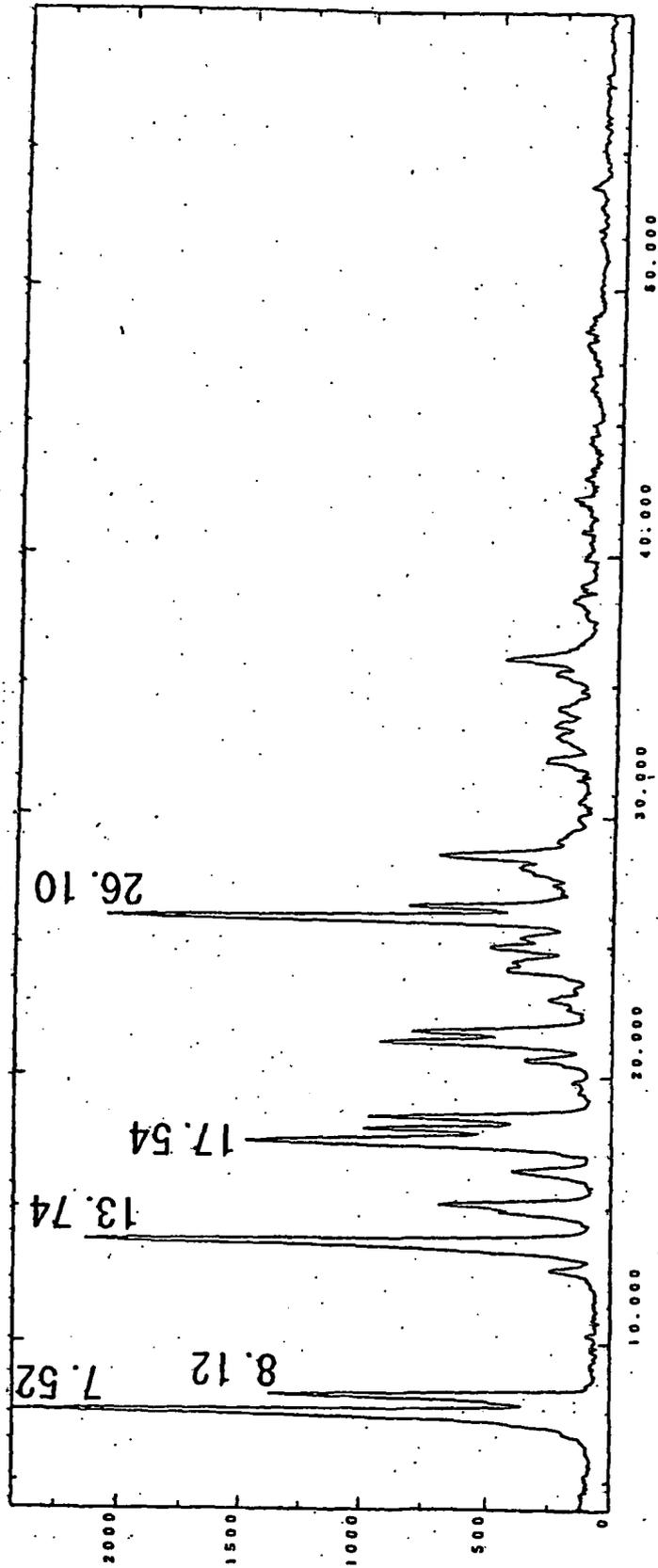


Fig. 4