CRYSTAL ENGINEERING OF MULTICOMPONENT SOLIDS OF PHARMACEUTICALLY IMPORTANT MOLECULES (OROTIC ACID, ISOOROTIC ACID, NSAIDS AND SULFA DRUGS) WITH PYRIDINE AND AMINOPYRIDINE BASED COFORMERS

VINEET KUMAR

DEPARTMENT OF CHEMISTRY

INDIAN INSTITUTE OF TECHNOLOGY DELHI

JANUARY 2018

CRYSTAL ENGINEERING OF MULTICOMPONENT SOLIDS OF PHARMACEUTICALLY IMPORTANT MOLECULES (OROTIC ACID, ISOOROTIC ACID, NSAIDS AND SULFA DRUGS) WITH PYRIDINE AND AMINOPYRIDINE BASED COFORMERS

by

Vineet Kumar

Department of Chemistry

Submitted

in fulfillment of the requirement of the degree of Doctor of philoshopy

to the

INDIAN INSTITUTE OF TECHNOLOGY DELHI

JANUARY 2018

CERTIFICATE

This is to certify that the thesis entitled, **"Crystal engineering of multicomponent solids of pharmaceutically important molecules (Orotic acid, isoorotic acid, NSAIDs and sulfa drugs) with pyridine and aminopyridine based coformers"** being submitted by **Mr. Vineet Kumar** to the Indian Institute of Technology Delhi for the award of the degree of **Doctor of Philosophy** in Chemistry, is a record of bonafide research work carried out by him. Mr. Vineet Kumar has worked under my guidance and supervision and has fulfilled the requirements for the submission of this thesis, which to my knowledge has reached the requisite standard.

The results contained in this dissertation have not been submitted, in part or full, to any other university or institute for award of any degree or diploma.

Dr. A. RAMANAN
Professor
Department of Chemistry
Indian Institute of Technology Delhi
New Delhi-110016

ACKNOWLEDGEMENTS

I express my deep sense of gratitude and profound thanks to my supervisor Prof. A. Ramanan. Throughout my Ph.D, he created a friendly research atmosphere for me, enlightened me with great ideas and patiently corrected my writing. It was really a lifetime experience for me to work with him. I wish to express my sincere thanks to Dr. Ram Thaimattam, for his valuable contribution, discussion and support throughout my Ph.D. work at IIT Delhi. I would like to thank the present and former heads of the Department of Chemistry and faculty members for their help and cooperation. I would also like to thank all the staff associated with the Department of Chemistry, IIT Delhi.

I am grateful to UGC, New Delhi, for providing fellowship support. I thank IIT Delhi and DST & SERB for providing instrumentation and other infrastructure facilities.

It gives me immense pleasure to thank my lab mates Dr. Shailesh Upreti, Dr. Monika Singh, Dr. Dinesh Kumar, Dr. Pramod Kumar Goswami, Manju, Balendra, Shailabh, Bharti, and Manisha for creating wonderful friendly atmosphere in the lab. The journey of research became easy with the support of Amit Singh, Gyandeshwar Rao, Bharat Chaubey, Satyendra Kumar, Jatinder Singh, Dhirendra Yadav, Manu Dalela, Soumen Sinhababu, Chandan Jha, Mahendra, Arabinda, Gohil, Kasinath, Saurabh Gautam, Balvinder Singh, Sourav Sarkar and Sushma Yadav.

My Special thanks to Vedpal Arya and Chhayakanta Acharya, for their wonderful company and support. They made the stay memorable.

I am also grateful to my friend Rajive Mohan Sharma who has supported me along the way. I would like to thank my college friends Mohit Tyagi and Vikendra Dabash who helped me to cultivate patience and perseverance to endure challenges in life. The unconditional love and

blessings of my late grandfather, late grandmother, father and mother, my brother and sisters, my sweet nephew made me what I am today and I owe everything to them. Dedicating this thesis to them is a minor recognition to their boundless love and affection.

Vineet Kumar

ABSTRACT

Supramolecular chemistry or noncovalent chemistry concerns with the chemistry of intermolecular interactions which embraces different aspects of organic, inorganic and organometallic crystal chemistry. The impact is quite significant in the case of pharmaceutically important molecules as these undergo considerable changes during processing and formulation and thus influence its key solid state properties such as dissolution rate, bioavailability and stability. Crystal engineering focuses on intentional design of functional solids with desired physical and chemical properties. Crystal engineers commonly adopt supramolecular synthon approach to simplify the task of analyzing complex supramolecular architectures as well as to direct desired supermolecules. The supramolecular synthon concept can also be extended to coordination solids that include discrete complex based molecular solids to extended solids like coordination polymers and metal organic frameworks. A molecular solid nucleating from single or multicomponent system can result in a range of crystal forms such as cocrystal, salt-cocrystal and salt. These multiple crystal forms in turn, can exhibit polymorphism and/or undergo solvation/hydration. In the context of pharmaceutically active molecules, the multiple forms are gaining importance as functional materials as these can profoundly affect the physicochemical properties of industrially significant drug compounds.

Chapter I provides a brief account of our literature survey on the crystal engineering of multicomponent solids and the motivation for the present work. Chapter II discusses the use of acid···pyridine synthon as a reliable tool to engineer new crystal forms of orotic and isoorotic acids with improved solubility. Thermodynamic stability of the keto form seems to dominate the crystallization of these two structural isomers. Fingerprint plots generated from Hirshfeld surface analysis provide further insights into the growth of these molecular solids. Δ*p*Ka rule appears to be

valid even in the presence of other competing weak interactions. Chapter III reports our attempts to cocrystallize three sulfa drugs viz. sulfamerazine, sulfamethazine and sulfamethoxazole with four coformers' viz. niflumic acid and flufenamic acid, 4-aminopyridine and piperazine. Although the molecular structures of smr, smx and smz are comparable, their propensities to form multiple solid forms with the four selected coformers were found to be significantly different. To understand this discrepancy, we investigated the structural chemistry of these solids by analyzing the interactions of key synthons present in single component SDs as well as those reported in the literature. The study revealed that recognition of the nature of key synthons occurring in single component SDs and the ability to break and form new synthons with coformers can be a viable strategy to design multicomponent solids based on sulfa drugs.

Chapter IV summarises a comparative structural feature of twelve new solids based on two nonsteroidal anti-inflammatory drugs, niflumic acid and mefenamic acid with amine and pyridine based coformers. A difference in *p*Ka of both the molecules with similar structural features enabled us to systematically understand the influence of Δ*p*Ka on the outcome of crystallization. The structural chemistry of all the solids is discussed on the basis of acid···pyridine synthon. Chapter V describes the synthesis and structural characterization of four new coordination solids of another drug molecule, flufenamic acid based on zinc and cobalt along with an auxiliary N-donor ligand. The trimeric cobalt analogues built of tetrahedral and octahedral units show weak antiferromagnetism at lower temperatures. The molecular Hirshfeld surface shape index and 2D fingerprint plots provided a quantitative mapping of intermolecular interactions observed in these solids. These complexes showed a higher affinity for BSA in comparison to free flufenamic acid. Chapter VI reports a brief summary of the results and conclusions derived from the present work along with a few directions for future work.

सार

इंटरमॉलिकुलर इंटरैक्शन के रसायन विज्ञान के साथ सुपरमौलेक्ल्यूलर केमिस्ट्री या गैर-कॉन्ट्रैटलेंट कैमिस्ट्री चिंताओं जो कार्बनिक, अकार्बनिक और ऑर्गेनेटिकल क्रिस्टल केमिस्ट्री के विभिन्न पहलुओं को गले लगाती है। औषधि के महत्वपूर्ण अणुओं के मामले में प्रभाव काफी महत्वपूर्ण है क्योंकि इनके प्रसंस्करण और निर्माण के दौरान काफी बदलाव आते हैं और इस तरह विघटन दर, जैवउपलब्धता और स्थिरता जैसे महत्वपूर्ण ठोस गुणों को प्रभावित करते हैं। क्रिस्टल इंजीनियरिंग वांछित भौतिक और रासायनिक गुणों के साथ कार्यात्मक ठोस पदार्थों के जानबूझकर डिजाइन पर केंद्रित है। क्रिस्टल इंजीनियर आमतौर पर जटिल सुपरमौलिक्यूलर आर्किटेक्चर के विश्लेषण के कार्य को सरल बनाने के साथ-साथ वांछित वांछित सुपरमूलेक्लस को सरल बनाने के लिए सुप्रामोलेकल्युलर सिंथेन दृष्टिकोण को अपनाना चाहते हैं। सुप्रामोलेक्युलर सिंथेन की अवधारणा को समन्वय के लिए भी बढ़ाया जा सकता है, जिसमें जटिल जटिल आधारित आणविक ठोस पदार्थ समन्वित पॉलिमर और धातु कार्बनिक फ़्रेमवर्क जैसे विस्तारित ठोस होते हैं। सिंगल या मल्टीकॉम्पोनेंट सिस्टम से आणविक ठोस नाभिक परिणामस्वरूप क्रिस्टल, नमक-कॉक्रिस्टल और नमक जैसे क्रिस्टल रूपों का परिणाम हो सकता है। बदले में ये कई क्रिस्टल रूप, बहुरूपता प्रदर्शित कर सकते हैं और / या सल्वेशन / हाइड्रेशन से गुजर सकते हैं। औषधीय रूप से सक्रिय अणुओं के संदर्भ में, कई रूपों को कार्यात्मक सामग्री के रूप में महत्त्व प्राप्त होता है क्योंकि ये औद्योगिक रूप से महत्वपूर्ण दवाओं के यौगिकों के भौतिक गुणों को गंभीर रूप से प्रभावित कर सकते हैं।

प्रथमअध्याय मैं बहुक्रियावादी ठोस पदार्थों के क्रिस्टल इंजीनियरी पर हमारे साहित्य सर्वेक्षण का संक्षिप्त विवरण और वर्तमान कार्य के लिए प्रेरणा प्रदान करता है। अध्याय II में एसिड ⋯ पायराइडिन सिंथेन के उपयोग के बारे में चर्चा की गयी है, जो एक विश्वसनीय उपकरण के रूप में विकसित किया गया है ताकि बेहतर विलेयता के साथ ऑरोटिक और ईज़ूरोटिक एसिड के नए क्रिस्टल रूपों को इंजीनियर किया जा सके। केटो प्रपत्र के थर्मोडायनेमिक स्थिरता इन दो संरचनात्मक आइसोमर्स के क्रिस्टलीकरण पर हावी हैं। हिर्शेफल्ड सतह विश्लेषण से उत्पन्न फिंगरप्रिंट भूखंड इन आणविक ठोस पदार्थों के विकास में और अंतर्दृष्टि प्रदान करते हैं। अन्य प्रतियोगी कमजोर इंटरैक्शन की उपस्थिति में भी पीकेए के नियम मान्य हैं। अध्याय III में तीन सल्फा दवाओं को संसाधित करने के हमारे प्रयासों की जानकारी है सल्फामेराज़ीन, सुल्फामेथाज़ीने और सल्फामैथॉक्सीज़ोल, चार कॉफ़्रमर्स के साथ। निफ्ल्यूमिक एसिड और फ्लूफैनैमिक एसिड, 4-एमिनोपीरीडिन और पिपराजिने। हालांकि smr, smxऔर smzके आणविक संरचना तुलनीय हैं, चार चयनित कोफोर्मेर के साथ कई ठोस रूपों बनाने के लिए उनके propensities काफी अलग पाए गए थे। इस विसंगति को समझने के लिए, हमने इन घटकों के संरचनात्मक रसायन विज्ञान की जांच की, जो एक एकल घटक एसडी में मौजूद प्रमुख संश्लेषणों के साथ-साथ साहित्य में रिपोर्ट किए गए संवादों का विश्लेषण करते हैं। अध्ययन से पता चला है कि एकल घटक एसडी में होने वाले प्रमुख संवेदकों की प्रकृति की मान्यता और कोफोर्मेर के साथ नए सिन्थन को तोड़ने की क्षमता सल्फा दवाओं के आधार पर मल्टीकंपोनेंट ठोस डिजाइन करने के लिए एक व्यवहार्य रणनीति हो सकती है।

चतुर्थअध्याय में दो नॉनटेरोएडियल एंटी-इन्फ्लोमैट्री ड्रग्स, नीफ्ल्यूमिक एसिड और मेफेनैमिक एसिड के आधार पर आमीन और पायराइडिन आधारित कोफॉर्मर्स के आधार पर बारह नए ठोस पदार्थों की एक तुलनात्मक संरचनात्मक सुविधा का सार है। समान संरचनात्मक सुविधाओं के साथ दोनों

अणुओं के पीकेए में अंतर, क्रिस्टलीकरण के परिणाम पर Δ पीकेए के प्रभाव को व्यवस्थित रूप से समझने में सक्षम है। सभी ठोस पदार्थों के संरचनात्मक रसायन विज्ञान की चर्चा एसिड ⋯ पायरिडिन सिंथेन के आधार पर की जाती है। अध्याय V में संश्लेषण और संरचनात्मक लक्षण वर्णन किया गया है जो एक अन्य दवा अणु के चार नए समन्वय ठोस, जस्ता और कोबाल्ट के आधार पर फ्लूफेनैमिक एसिड और सहायक एन-दाता लैगंद के साथ। टेट्राहेड्रल और अक्टाइड्रल इकाइयों के बने ट्राइमेरिक कोबाल्ट एनालॉग्स कम तापमान पर कमजोर एंटिफोरोमनेटिविटी दिखाते हैं। आणविक हिरशफेल्ड सतह आकार सूचकांक और 2 डी फिंगरप्रिंट भूखंडों में इन ठोस पदार्थों में मनाया जाने वाला इंटरमॉलिकुलर इंटरैक्शन का एक मात्रात्मक मानचित्रण प्रदान किया गया था। इन कॉम्प्लेक्सों में मुफ्त फ्लुफाइनैमिक एसिड की तुलना में बीएसए के लिए एक उच्च संबंध दिखाई दिया। अध्याय छठी भविष्य के काम के लिए कुछ दिशा-निर्देशों के साथ-साथ वर्तमान कार्य से प्राप्त परिणामों और निष्कर्षों का एक संक्षिप्त सारांश प्रस्तुत करता है।

Table of contents

List of Figures

List of Tables

Abbreviations

1. BCS = Biopharmaceutics classification system

2. OA = Orotic acid

3. IOA = Isoorotic acid

4. *bpee* = 1,2-Bis(4-pyridyl)ethylene

5. *bpe* = 1,2-Bis(4-pyridyl)ethane

6. *bpp* = 1,3-Di(4-pyridyl)propane

7. *2ap* = 2-Amino pyridine

8. *4ap* = 4-Amino pyridine

9. *pip* = Piprazine

10. SDs = Sulfa drugs

11. smr = Sulfamerazine

12. smz = Sulfamethazine

13. smx = Sulfamethoxazole

14. sdz = Sulfadiazine

15. Nif = Niflumic acid

16. Mef = Mefenamic acid

17. *ffa* = Flufenamic acid