



УКРАЇНА

(19) UA (11) 71606 (13) C2

(51) 7 C07D471/04, A61K31/44

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) КРИСТАЛІЧНА МОДИФІКАЦІЯ D 8-ЦІАН-1-ЦИКЛОПРОПІЛ-7-(1S,6S-2,8-ДІАЗАБІЦИКЛО[4.3.0]НОНАН-8-ІЛ)-6-ФТОР-1,4-ДИГІДРО-4-ОКСО-3-ХІНОЛІНКАРБОНОВОЇ КИСЛОТИ ТА ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ НА ЇЇ ОСНОВІ

1

2

(21) 2001096577

19,5

(22) 14.02.2000

20,4

(24) 15.12.2004

21

(86) PCT/EP00/01203, 14.02.2000

21,8

(31) 199 08 448.3

22,6

(32) 26.02.1999

25,2

(33) DE

27,5

(46) 15.12.2004, Бюл. № 12, 2004 р.

(72) Хімлер Томас, DE, Раст Хуберт, DE

(73) БАЙЄР АКЦІЕНГЕЗЕЛЛЬШАФТ, DE

(56) WO, 97/31001, A, 1997

WO, 96/16055, A, 1996

JP, 01/242582, A, 1989

(57) 1. 8-ціан-1-циклопропіл-7-(1S,6S-2,8-діазабіцикло[4.3.0]нонан-8-іл)-6-фтор-1,4-дигідро-4-оксо-3-хінолінкарбонова кислота (CCDC) кристалічної модифікації D, яка **відрізняється** тим, що вона має рентгенодифрактограму з наступними положеннями піків (2 тета) з підвищеною і середньою інтенсивністю:

2θ (2тета)

7,6

9,5

12,8

14,2

17,5

19

19,3

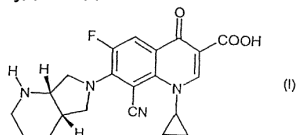
2. 8-ціан-1-циклопропіл-7-(1S,6S-2,8-діазабіцикло[4.3.0]нонан-8-іл)-6-фтор-1,4-дигідро-4-оксо-3-хінолінкарбонова кислота (CCDC) кристалічної модифікації D за п.1, яка **відрізняється** тим, що вона має визначену за допомогою ДТА температуру плавлення 261-265°C.

3. 8-ціан-1-циклопропіл-7-(1S,6S-2,8-діазабіцикло[4.3.0]нонан-8-іл)-6-фтор-1,4-дигідро-4-оксо-3-хінолінкарбонова кислота (CCDC) кристалічної модифікації D за п.1 або 2, яка **відрізняється** тим, що вона одержана розчиненням CCDC невідомої модифікації або аморфної CCDC в воді при концентрації 1-3 ваг. %, тверду речовину, яка випала в осад, через деякий час відфільтровують, сушать і нагрівають до температури, що перевищує температуру переходу.

4. Лікарський засіб, який **відрізняється** тим, що він містить поряд зі звичайними допоміжними речовинами і наповнювачами CCDC модифікації D за одним з пп. 1-3.

Даний винахід стосується визначеної кристалічної модифікації 8-ціан-1-циклопропіл-7-(1S,6S-2,8-діазабіцикло[4.3.0]нонан-8-іл)-6-фтор-1,4-дигідро-4-оксо-3-хінолінкарбонової кислоти, способу її одержання, а також її застосування у фармацевтичних препаратах.

8-ціан-1-циклопропіл-7-(1S,6S-2,8-діазабіцикло[4.3.0]нонан-8-іл)-6-фтор-1,4-дигідро-4-оксо-3-хінолінкарбонова кислота формули (I) буде надалі позначатися як CCDC.



CCDC відома з DE-A 19 633 805 або PCT-заявки №97 903 260.4. Вона одержується відповідно шляхом перетворення 7-хлор-8-ціан-1-циклопропіл-6-фтор-1,4-дигідро-4-оксо-3-хінолінкарбонової кислоти і (1S,6S)-2,8-діазабіцикло[4.3.0]нонану в суміші з диметилформамідом і ацетонітрилом у присутності допоміжної основи. Після змішання з водою CCDC екстрагується з води дихлорметаном і після видалення екстрагенту виділяється. При цьому отримується порошок, який ніякої однозначної кристалічної модифікації не виявляє. Порошок, навпроти, більшою частиною аморфний і може містити суміш різних кристалічних модифікацій. Якщо випадково вини-

(13) C2

(11) 71606

(19) UA

кає єдина кристалічна модифікація, то не ясно, як вона може екстрагуватися і як можна визначити її вміст. Для приготування лікарських засобів маєт-ся, однак, умова, що для біологічно активної речо-вини, яка може існувати в різних кристалічних мо-дифікаціях, однозначно вказується, у якій кристалічній модифікації вона повинна приготов-лятися для виробництва лікарської речовини.

Цей почасти аморфний порошок, спосіб виго-товлення якого вище був коротко описаний, крім того, є гіроскопічним. Аморфні тверді речовини і, особливо, гіроскопічні тверді речовини погано піддаються переробці в галенові препарати, так як вони, приміром, можуть виявляти низьку насипну щільність і незадовільну текучість. Крім того, для маніпулювання гіроскопічними речовинами вима-гаються спеціальні робочі пристосування і при-строї, щоб мати відтворювані результати, напри-клад, щоб підтримувати відносний вміст біологічно активної речовини або стабільність у твердих пре-паратах, які випускаються.

Тому в основі винаходу лежить задача вигото-вити кристалічну форму визначеної модифікації CCDC, яка заснована на її фізичних властивостях, особливо на її властивостях кристалів у галенових сполуках, що повинно дозволити досягнути гарно-го керування процесом.

Ця задача відповідно до даного винаходу, до-сягається шляхом створення нової кристалічної форми CCDC, яка позначається нижче, як мо-дифікація D.

Тому об'єктом даного винаходу є кристалічна модифікація D CCDC, яка відрізняється тим, що вона має рентгено-дифрактограму порошку з від-значеними в наступній табл.1 положеннями піків (2 тета) з підвищеною або середньою інтенсивністю (більше 30% відносної інтенсивності).

Таблиця 1

Рентгено-дифрактограма  
порошку CCDC модифікації D

2θ (2тета)
7,6
9,5
12,8
14,2
17,5
19
19,3
19,5
20,4
21
21,8
22,6
25,2
27,5

Рентгено-дифрактограма порошку CCDC мо-дифікації D також представлена на Фіг.1.

Відповідно до даного винаходу CCDC модифі-кації D відрізняється від інших форм CCDC, крім того, рядом подальших властивостей. Ці власти-вості також можуть використовуватися окремо або разом з іншими параметрами для характеристики

запропонованої CCDC модифікації D.

CCDC модифікації D відрізняється тим, що має температуру плавлення від 261°C до 265°C, визначену за допомогою диференціально-термічного аналізу (ДТА). Характеристична діаг-рама ДТА представлена на Фіг.2.

CCDC модифікації D відрізняється тим, що во-на має виміряний в КВг інфрачервоний спектр, зображений на Фіг.3.

Кристалічна модифікація D CCDC одержуєть-ся таким чином, що CCDC невідомої модифікації або аморфну CCDC розчиняють у воді при конче-нтрації 1-3ваг.%, з цього розчину випадає тверда речовина, яку відфільтровують, фільтрат сушать, тому що він містить вологий продукт, і далі нагрі-вають при температурі, яка перевищує температу-ру переходу.

Сушіння вологого продукту може відбуватися загальноприйнятими методами. Так, вологий про-дукт можна сушити при підвищеній температурі у вакуумі. Так само можливо проводити висушуван-ня в присутності звичайних засобів, які висушують, наприклад, п'ятиокису фосфору.

Необхідна температура для переходу висуше-ної проби в модифікацію D може бути визначена за допомогою ДТА висушеної речовини. Як прави-ло, вона знаходиться між 130°C і 160°C.

CCDC кристалічної модифікації D виявилася на подив стабільною і не перетворюється також при тривалому збереженні в іншу кристалічну мо-дифікацію або аморфну форму. Це є основою для вигідного виготовлення таблеток та інших твердих лікарських форм. Завдяки своїй стабільності такі сполуки сприяють створенню умов для бажаного тривалого у часі стійкого збереження. З кристаліч-ної модифікації D можна виразно і цілеспрямовано виготовити стабільні тверді лікарські речовини CCDC.

CCDC кристалічної модифікації D має ефекти-вну дію проти патогенних бактерій у сфері меди-цини і ветеринарії її широке застосування засно-ване на властивостях CCDC.

Рентгено-дифрактограма порошку для харак-теристики кристалічної модифікації D CCDC була отримана на трансмісійному дифрактометрі STADI-P з чутливим детектором (PSD2) фірми STOE.

Температура плавлення була отримана мето-дом ДТА на приладі DSC 820 фірми Mettler-Toledo. При цьому нагрівання проби CCDC кристалічної модифікації D проходило на повітрі в алюмінієво-му тиглі зі швидкістю 5К/хв.

ІЧ-спектр був отриманий на приладі 881 фірми Perkin-Elmer із запресовуванням зразка в КВг.

Наступні приклади ілюструють винахід, не обмежуючи його. Використані в наступних прикладах розчинники/системні основи є особливо переваж-ними.

Суміш 3,07г 7-хлор-8-ціан-1-циклопропіл-6-фтор-1,4-дигідро-4-оксо-3-хінолінкарбонової кис-лоти, 1,39г (1S,6S)-2,8-діазабіцикло [4.3.0]нонану, 2,24г діазабіцикло[2.2.2]октану (ДАБКО), 29,5мл диметилформаміду і 29,5мл ацетонітрилу перемі-шують протягом 16 годин при кімнатній темпера-турі. Реакційну суміш розпарюють у ротаційному вакуумному випарнику при температурі бані 60°C і

залишковому тиску 10 мл водяного стовпчика. Розпарений (результуючий) розчин доводять розведеною соляною кислотою до pH7 і тверду речовину, яка випала, відфільтровують. Фільтрат тричі струшують з 20мл дихлорметану. Органічну фазу сушать сульфатом натрію, фільтрують і розпарюють фільтрат на вакуумному ротаційному випарнику при температурі водяної бані 60°C. Одержують 2,4г твердої речовини світло-коричневого кольору, яка має на зображеній рентгено-дифрактограмі порошку 4 піки і, отже, в основній масі є аморфною.

#### Приклад 1

До 1012г 7-хлор-8-ціан-1-циклопропіл-6-фтор-1,4-дигідро-4-оксо-3-хінолінкарбонової кислоти додають суміш з 3300мл етанолу, 1980мл N-метил-піролідону і 534г діізопропілетиламіну (основа Хюніга (Hünig)). Нагрівають до утворення флегми і потім додають по краплям 459г (1S,6S)-2,8-діазабіцикло[4.3.0]нонану. Після закінчення додавання по краплям перемішують ще 3 години при утворенні флегми, потім охолоджують до кімнатної температури, відфільтровують тверду речовину і промивають її в етанолу загальним об'ємом 1800мл.

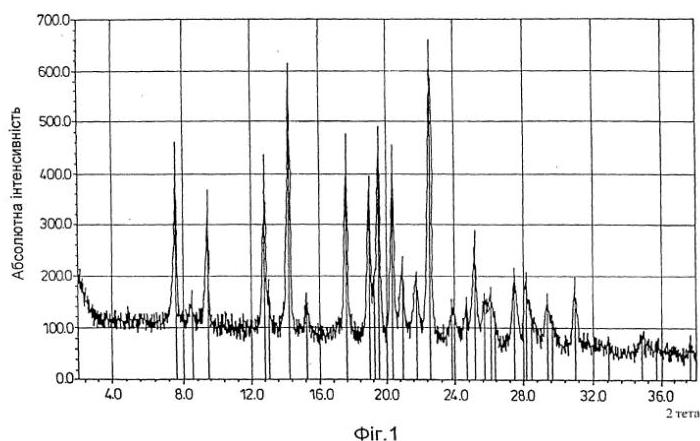
Отриману речовину суспендують із сумішшю з 4650мл етанолу і 45г основи Хюніга і нагрівають реакційну суміш протягом 3 годин зі стікаючою флегмою. Далі реакційну суміш охолоджують до

кімнатної температури, відфільтровують тверду речовину, потім промивають її в етанолу загальним об'ємом 1000мл і сушать при температурі 60-70°C у вакуумній сушильній шафі до постійної ваги. Одержують 1130г твердої речовини, яка має представлену на Фіг.5 рентгено-дифрактограму порошку.

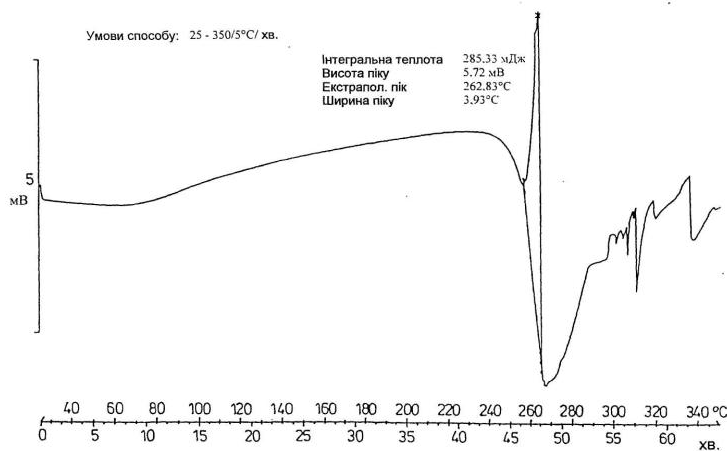
З 450г цієї твердої речовини і 29450г двічі перегнаної дистильованої води приготровлюють 1,5% (ваг/ваг) водяний розчин, який фільтрують через фільтр із порами розміром 0,2мікрону, щоб видалити можливі нерозчинні домішки. Потім витримують цей розчин 4 тижні при кімнатній температурі в недоступних для світла каністрах з поліетилену. Після закінчення цього часу відфільтровують тверду речовину, яка випала, на фільтрах з порами розміром 0,8мікрон і сушать на протязі ночі при температурі 75°C.

Одержують 2г твердої речовини, яка виявляє рентгено-дифрактограму порошку з перевагою аморфної частини (Фіг.6), і ДТА якого приведений на Фіг.7.

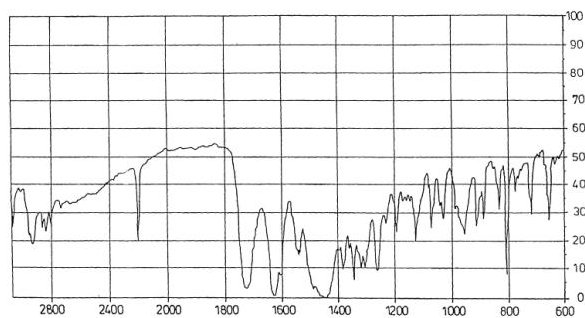
30мг такої отриманої твердої речовини нагрівають 2 години в потоці азоту при температурі 160°C. Одержують 28мг твердої речовини, рентгено-дифрактограма порошку якого приведена на Фіг.1, діаграма ДТА приведена на Фіг.2, ІЧ- спектр приведений на Фіг.3.



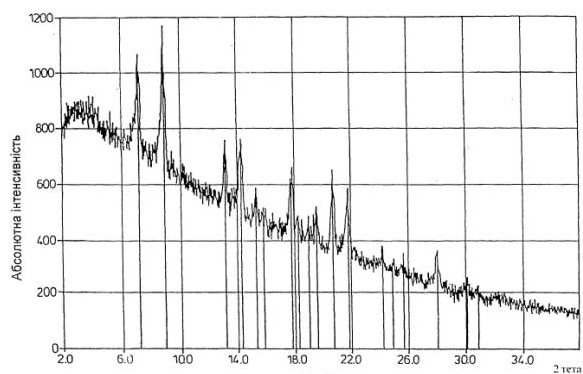
Фіг. 1



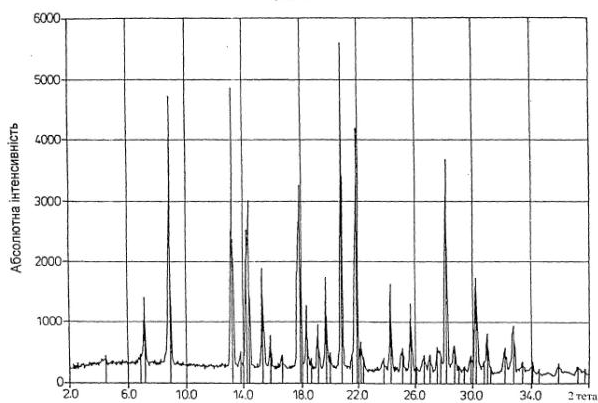
Фіг. 2



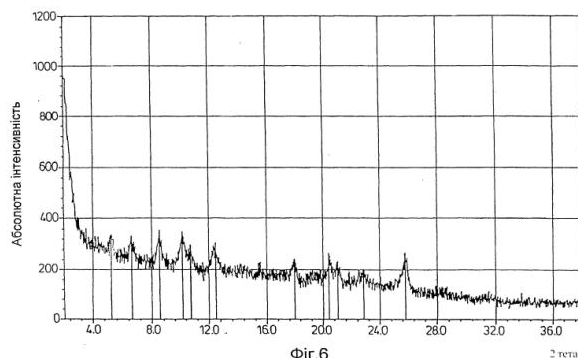
Фіг. 3



Фіг.4



Фіг.5



Фіг.6

