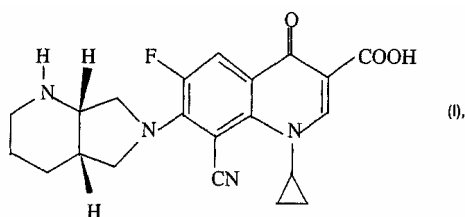


Даний винахід стосується певної кристалічної модифікації 8-ціан-1-циклопропіл-7-(1S,6S-2,8-діазабіцикло[4.3.0]нонан-8-іл)-6-фтор-1,4-дигідро-4-оксо-3-хінолін-карбонової кислоти, способу її одержання, а також її застосування у фармацевтичних препаратах.

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 19633805 або PCT-заявки №97 903260.4. 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 диметилформаміду й ацетонітрилу в присутності допоміжної основи. Після змішування з водою CCDC екстрагується з води дихлорметаном і шляхом видалення екстрагента виділяється. При цьому одержується порошок, який ніякої однозначної кристалічної модифікації не виявляє. Порошок, навпроти, в більшій частині аморфний і може містити суміш різних кристалічних модифікацій. Якщо випадково виникає єдина кристалічна модифікація, то не ясно, як її можна екстрагувати і отримувати певним чином. Для приготування лікарських засобів є, однак, умова, що для біологічно активної речовини, яка може існувати в різних кристалічних модифікаціях, однозначно вказується, в якій кристалічній модифікації вона повинна застосовуватися для виробництва лікарської речовини.

Цей частково аморфний порошок, спосіб виготовлення якого вище був коротко описаний, крім того, гігроскопічний. Аморфні тверді речовини й особливо гігроскопічні тверді речовини погано піддаються переробці в галенові препарати, тому що вони, приміром, можуть виявляти низьку насипну густину і незадовільну текучість. Крім того, для роботи з гігроскопічними речовинами необхідні спеціальні робочі пристосування і пристрої, щоб мати відтворювальні результати, наприклад, відносно вмісту біологічно активної речовини або стабільності твердих препаратах, що випускаються.

Тому в основі винаходу лежить задача виготовити кристалічну форму певної модифікації CCDC, яка, завдяки своїм фізичним властивостям, особливо властивостям кристалів і її відношенню до води, може без проблем використовуватися при виготовленні галенових препаратів.

Ця задача згідно з даним винаходом, досягається шляхом створення нової кристалічної форми CCDC, яка позначається нижче, як модифікація В.

Тому об'єктом даного винаходу є кристалічна модифікація В CCDC, яка відрізняється тим, що вона має рентгено-дифрактограму порошку з відзначеними в наступній табл.1 рефlekсами (2θ (2 тета)) з підвищеною або середньою інтенсивністю (більш 30% відносної інтенсивності)

Таблиця 1

Рентгено-дифрактограма порошку CCDC модифікації В

2θ (2 тета)
8,91
13,23
14,26
14,40
15,34
17,88
19,70
20,78
21,86
28,13
30,20

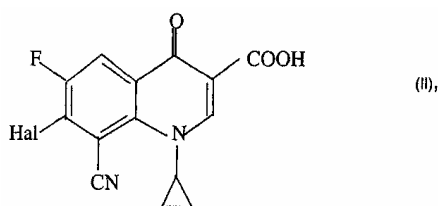
Рентгено-дифрактограма порошку CCDC модифікації В також представлена на Фіг.1.

Згідно з даним винаходом CCDC модифікації В відрізняється від інших форм CCDC, крім того, рядом подальших властивостей. Ці властивості також можуть використовуватися по окремоті або разом з іншими параметрами для характеристики запропонованої CCDC модифікації В.

CCDC модифікації В відрізняється тим, що має температуру плавлення 243-245°C, визначену за допомогою диференціально-термічного аналізу (ДТА). Характеристична діаграма ДТА представлена на Фіг.2.

CCDC модифікації В далі відрізняється тим, що має виміряний в КВг інфрачервоний спектр, що відповідає наведеному на Фіг.3.

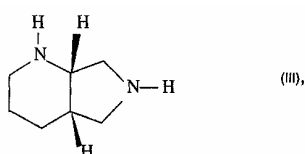
CCDC модифікації В відрізняється тим, що може бути отримана за одним з нижчевказаних способів. Кристалічна модифікація В CCDC відрізняється тим, що її одержують з 7-галоген-8-ціан-1-циклопропіл-6-фтор-1,4-дигідро-4-оксо-3-хінолінкарбонової кислоти формули (II)



де

Hal - фтор або переважно хлор

і (1S,6S)-2,8-дізабіцкло[4.3.0]нонану формули (III)



у разі потреби в присутності основи
в суміші етанолу з полярним апротонним розріджувачем, таким як N-метилпіролідон, диметилформамід або сульфолан
або

нагрівають CCDC невідомої модифікації з розріджувачем, таким як етанол, пропанол або ізопропанол або сумішшю цих спиртів з полярним апротонним розріджувачем, таким як N-метилпіролідон, диметилформамід і сульфолан при необхідності в присутності основи, а потім суміш охолоджують і CCDC у вигляді кристалічної модифікації В ізолюють (відокремлюють).

CCDC кристалічної модифікації В виявилася несподівано стабільною і не перетворюється також при тривалому зберіганні в іншу кристалічну модифікацію або аморфну форму. Крім того, у порівнянні з аморфним CCDC модифікація В значно менш схильна поглинати воду з повітря. Це є основою для вигідного виготовлення таблеток і інших твердих лікарських форм. Завдяки своїй стабільності такі композиції сприяють створенню умов для бажаного тривалого в часі стійкого зберігання. З кристалічної модифікації В можна певним чином і цілеспрямовано виготовити стабільні тверді лікарські засоби CCDC.

CCDC кристалічної модифікації В має ефективну дію у сфері медицини і ветеринарії проти патогенних бактерій. Її широке застосування відповідає застосуванню CCDC.

Як основу для одержання CCDC модифікації В застосовують переважно третинні аміни, триметиламін, триетиламін, етилдіізопропіламін (сильна основа), N-метилпіперидин, N-етилпіперидин, N-пропілпіперидин і N-бутилпіперидин. Найбільш краще застосування триетиламіну і етилдіізопропіламіну. На 1моль сполуки (II) застосовують звичайно 1-2моль основи, переважно 1,1-1,5моль.

Застосовують суміші етанолу і N-метил-піролідону, диметилформаміду і сульфолану, таким чином, що співвідношення етанол: полярний апротонний розріджувач складає від 0,5:1 до 4:1, переважно від 1:1 до 3:1.

Реакція протікає при нормальному тиску або при підвищеному тиску від 1 до 100бар, переважно 1-2бар. Реакція протікає при температурі між 0 і 200°C, переважно між 20 і 150°C.

На 1моль сполуки (II) зазвичай використовують 1-2моль, переважно 1-1,5моль сполуки (III).

CCDC кристалічної модифікації В випадає в осад з реакційної суміші і може бути відфільтрована. Відфільтрована тверда речовина може ще бути очищена промиванням етанолом.

Вихідні продукти формул (II) і (III), використовувані для виробництва CCDC, відомі [порівняй DE-A 19633805].

Якщо CCDC невідомої модифікації в одному з розріджувачів, таких як етанол, пропанол, ізопропанол або в суміші цих спиртів з полярним апротонним розріджувачем, таким як N-метил-піролідон, диметилформамід або сульфолан, нагрівають протягом декількох годин, то потім при кімнатній температурі відфільтровують осад, що випав, промивають його етанолом і потім висушують. Також і в цьому способі одержання переважно використовують як основу триетиламін або етилдіізопропіламін (на 1моль біологічно активної речовини приблизно 0,01-0,1моль основи).

Рентген-дифрактограма порошку для характеристики кристалічної модифікації В CCDC була одержана на трансмісійному дифрактометрі STADI-P з місечутливим детектором (PSD2) фірми STOE.

Температура плавлення була одержана методом ДТА на приладі DSC 820 фірми Mettler-Toledo. При цьому нагрівання проби CCDC кристалічної модифікації В здійснювалося на повітрі в алюмінієвому тиглі зі швидкістю 10°K/хв. ІЧ-спектр був одержаний на приладі FTS 60A фірми Biorad із запресовуванням зразка в КВг.

Наступні приклади ілюструють винахід, не обмежуючи його. Використані в наступних прикладах системи розчинники/основи є особливо кращими.

Порівняльний приклад

Суміш 3,07г 7-хлор-8-ціан-1-циклопропіл-6-фтор-1,4-дигідро-4-оксо-3-хінолінкарбонової кислоти, 1,39г (1S,6S)-2,8-діазабіцикло[4.3.0]нонану, 2,24г 1,4-діазабіцикло[2.2.2]октану (DABCO), 29,5мл диметилформаміду і 29,5мл ацетонітрилу перемішують протягом 16 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш упарюють у ротаційному вакуумному випарнику при температурі бані в 60°C і залишок переводять в 10мл води. Упарений (одержаний) розчин доводять розведеною соляною кислотою до pH 7 і твердий залишок, що випав, відфільтровують. Фільтрат тричі струшують з дихлорметаном, взятим по 20мл. Органічну фазу сушать сульфатом натрію, фільтрують і упарюють фільтрат на вакуумному ротаційному випарнику при температурі водяної бані в 60°C. Одержують 2,4г твердої речовини ясно-коричневого кольору, яка характеризується зображеною на Фіг.4 рентгено-дифрактограмою порошку, і у відповідності з якою вона в основному є аморфною.

Одержана відповідно до цієї інструкції тверда речовина поглинає при відносній вологості повітря в 95% (установлено шляхом використання насиченого водного розчину над осадом $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \times 12\text{H}_2\text{O}$) у межах дня 17ваг.% води.

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-метилпіролідону і 534г діізопропілетиламіну (сильна основа). Нагрівають зі зворотним холодильником до початку конденсації і потім додають по краплях 459г (1S,6S)-2,8-діазабіцикло[4.3.0]нонану. Після закінчення додавання по краплях перемішують ще 3 години зі зворотним холодильником, потім охолоджують до кімнатної температури, відфільтровують тверду речовину і промивають її в цілому 1800мл етанолу.

Одержану речовину суспендують із сумішшю з 4650мл етанолу і 45г діізопропілетиламіну і нагрівають реакційну суміш протягом 3 годин зі зворотним холодильником. Далі реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури, відфільтровують тверду речовину, потім промивають її в цілому 1000мл етанолу і сушать при температурі 60-70°C у вакуумній сушильній шафі до постійної ваги. Одержують 1130г твердої речовини, що має представлену на Фіг.1 рентгено-дифрактограму порошку, представлену на Фіг.2 діаграму ДТА, представлений на Фіг.3 ІЧ-спектр.

Одержана відповідно до цієї інструкції тверда речовина поглинає при відносній вологості повітря в 95% (установлено шляхом використання насиченого водного розчину над осадом $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \times 12\text{H}_2\text{O}$) у межах дня приблизно 1ваг.% води.

Приклад 2

Суміш 4,6г 7-хлор-8-ціан-1-циклопропіл-6-фтор-1,4-дигідро-4-оксо-3-хінолінкарбонової кислоти, 15мл етанолу, 9мл N-метил-піролідину і 1,9г N-триетиламіну нагрівають зі зворотним холодильником до початку конденсації. Додають по краплях 2,08г (1S,6S)-2,8-діазабіцикло[4.3.0]нонану і перемішують потім 3 години зі зворотним холодильником. Після охолодження до кімнатної температури тверду речовину відфільтровують і промивають в цілому 10мл етанолу і висушують до постійної ваги. Одержують 5,23г твердої речовини бежевого кольору, ДТА діаграма якої відповідає модифікації В.

Приклад 3

Суміш 4,6г 7-хлор-8-ціан-1-циклопропіл-6-фтор-1,4-дигідро-4-оксо-3-хінолінкарбонової кислоти, 15мл етанолу, 9мл N-метил-піролідину і 2,12г N-етилпіперидину нагрівають зі зворотним холодильником до початку конденсації. Додають по краплях 2,08г (1S,6S)-2,8-діазабіцикло[4.3.0]нонану і перемішують потім 3 години зі зворотним холодильником. Після охолодження до кімнатної температури тверду речовину відфільтровують і промивають в цілому 10мл етанолу і висушують до постійної ваги. Одержують 5,1г твердої речовини бежевого кольору, ДТА діаграма якої відповідає модифікації В.

Приклад 4

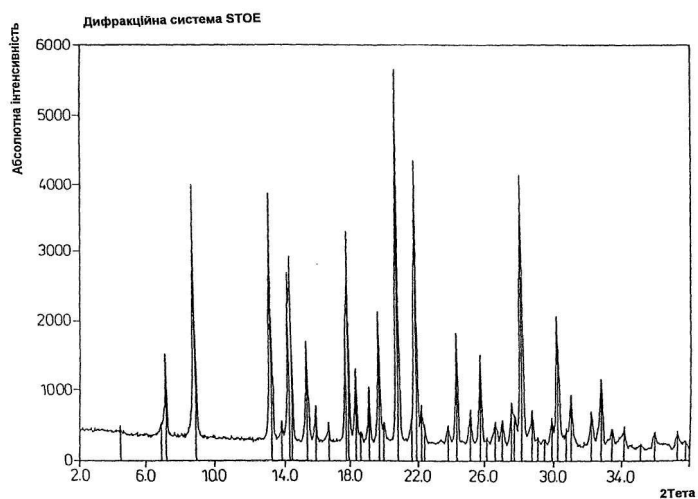
Суміш 9,2г 7-хлор-8-ціан-1-циклопропіл-6-фтор-1,4-дигідро-4-оксо-3-хінолінкарбонової кислоти, 30мл етанолу, 18мл диметилформаміду і 4,85г діізопропілетиламіну нагрівають зі зворотним холодильником до початку конденсації. Додають по краплях 4,17г (1S,6S)-2,8-діазабіцикло[4.3.0]нонану і перемішують потім 3 години зі зворотним холодильником. Після охолодження до кімнатної температури тверду речовину відфільтровують і промивають у цілому 20мл етанолу і висушують до постійної ваги. Одержують 11г твердої речовини бежевого кольору, ДТА діаграма якої відповідає модифікації В.

Приклад 5

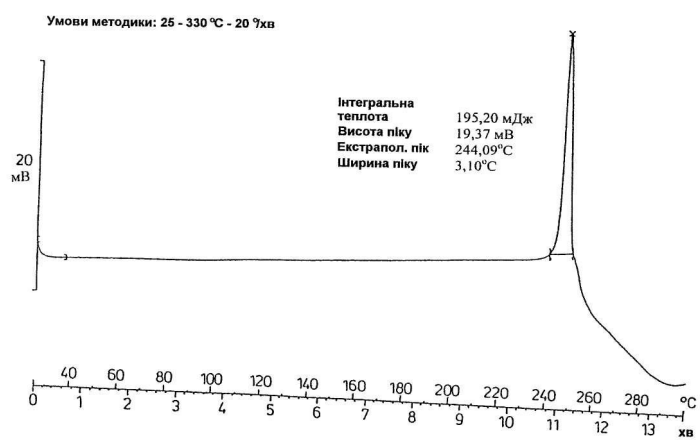
Суміш 9,2г 7-хлор-8-ціан-1-циклопропіл-6-фтор-1,4-дигідро-4-оксо-3-хінолінкарбонової кислоти, 30мл етанолу, 18мл сульфолану і 4,85г діізопропілетиламіну нагрівають зі зворотним холодильником до початку конденсації. Додають по краплях 4,17г (1S,6S)-2,8-діазабіцикло[4.3.0]нонану і перемішують потім 3 години зі зворотним холодильником. Після охолодження до кімнатної температури тверду речовину відфільтровують і промивають в цілому 20мл етанолу і висушують до постійної ваги. Одержують 10,8г твердої речовини бежевого кольору, ДТА діаграма якої відповідає модифікації В.

Приклад 6

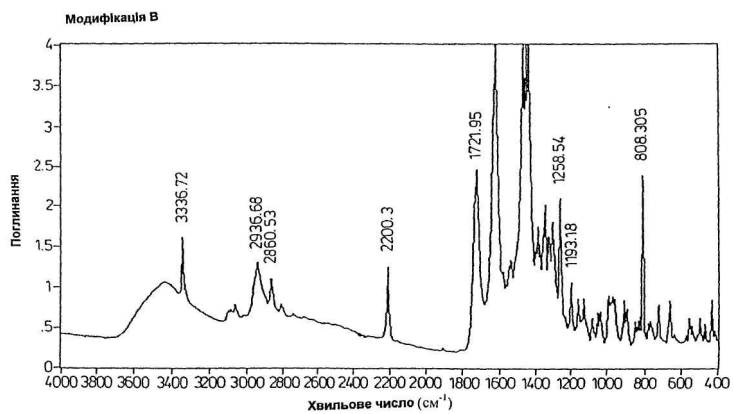
0,5г твердої речовини з порівняльного прикладу суспендують у 3мл етанолу. Реакційну суміш нагрівають протягом 3 годин зі зворотним холодильником, після охолодження до кімнатної температури тверду речовину відфільтровують і висушують. Рентгено-дифрактограма порошку відповідає модифікації В.



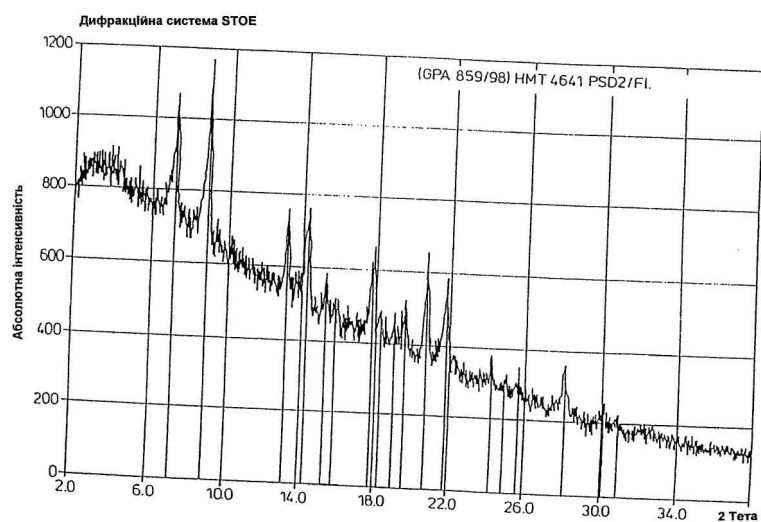
Фіг. 1



Фіг. 2



Фіг. 3



Фіг. 4