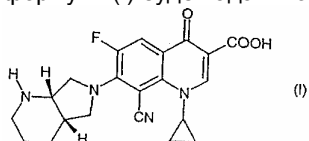


Даний винахід стосується визначеної кристалічної модифікації 8-ціан-1-циклопропіл-7-(1S,6S-2,8-діазабіцикло[4.3.0]нонан-8-іл)-6-фтор-1,4-дигідро-4-оксо-3-хінолінкарбонової кислоти, способу її одержання, а також її застосування у фармацевтичних препаратах.

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 виникає єдина кристалічна модифікація, то не ясно, як вона може екстрагуватися і як можна визначити її вміст. Для приготування лікарських засобів мається, однак, умова, що для біологічно активної речовини, яка може існувати в різних кристалічних модифікаціях, однозначно вказується, у якій кристалічній модифікації вона повинна приготуватися для виробництва лікарської речовини.

Цей почасти аморфний порошок, спосіб виготовлення якого вище був коротко описаний, крім того, є гігроскопічним. Аморфні тверді речовини і, особливо, гігроскопічні тверді речовини погано піддаються переробці в галенові препарати, тому як вони, приміром, можуть виявляти низьку насипну щільність і незадовільну текучість. Крім того, для маніпулювання гігроскопічними речовинами вимагаються спеціальні робочі пристосування і пристрої, щоб мати відтворювані результати, наприклад, щоб підтримувати відносний вміст біологічно активної речовини або стабільність у твердих препаратах, які випускаються.

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

Ця задача відповідно до даного винаходу, досягається шляхом створення нової кристалічної форми CCDC, яка позначається нижче, як модифікація С

Тому об'єктом даного винаходу є кристалічна модифікація С CCDC, яка відрізняється тим, що вона має рентгено-дифрактограму порошку з відзначеними в наступній табл.1 положеннями піків (2 тета) з підвищеною або середньою інтенсивністю (більше 15% відносної інтенсивності).

Таблиця 1

Рентгено-дифрактограма порошку CCDC модифікації С

2θ (2 тета)
5,7
12,6
15,5
17,2
20,2
26,4
27

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

Відповідно до даного винаходу CCDC модифікації С відрізняється від інших форм CCDC, крім того, рядом подальших властивостей. Ці властивості можуть використовуватися окремо або разом з іншими параметрами для характеристики запропонованої CCDC модифікації С.

CCDC модифікації С відрізняється тим, що має температуру плавлення від 235°C до 237°C, визначену за допомогою диференціально-термічного аналізу (ДТА). Характеристична діаграма ДТА представлена на Фіг.2.

CCDC модифікації С відрізняється тим, що вона має вимірний в КВг інфрачервоний спектр, зображений на Фіг.3.

CCDC модифікації С далі відрізняється тим, що має наступний вказаний спосіб одержання. Кристалічна модифікація С CCDC при цьому одержується так, що невідому модифікацію або аморфну CCDC кілька днів витримують при кімнатній температурі і відносній вологості повітря найменше 92% без будь-якого збільшення ваги, отриманий у такий спосіб вологий продукт сушать і потім нагрівають при температурі, котра перевищує температуру переходу.

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

Необхідна температура для переходу висушеної проби в модифікацію С може бути визначена за допомогою ДТА висушеної речовини. Як правило, вона знаходиться між 150°C і 180°C.

CCDC кристалічної модифікації С виявилася на подив стабільною і не перетворюється також при тривалому збереженні в іншу кристалічну модифікацію 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 кристалічної модифікації С можна виразно і цілеспрямовано виготовити стабільні тверді лікарські речовини

CCDC.

CCDC кристалічної модифікації С має ефективну дію проти патогенних бактерій у галузі медицини і ветеринарії. Її широке застосування засноване на властивостях CCDC.

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

Температура плавлення була отримана методом ДТА на приладі DSC 820 фірми Mettler-Toledo. При цьому нагрівання проби CCDC кристалічної модифікації С проходило на повітрі в алюмінієвому тиглі зі швидкістю 10K/хв.

ІЧ-спектр був отриманий на приладі 881 фірми Perkin-Elmer із заpresуванням зразка в KBr.

Наступні приклади ілюструють винахід, не обмежуючи його. Використані в наступних прикладах розріджувачі/системні основи є особливо переважними.

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 діазабіцикло[2.2.2]октану (ДАБКО), 29,5мл диметилформаміду і 29,5мл ацетонітрилу перемішують протягом 16 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш розпарюють у ротаційному вакуумному випарнику при температурі бані 60°C і залишковому тиску 10мл 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 (Hunig)). Кип'ятять зі зворотним холодильником 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.

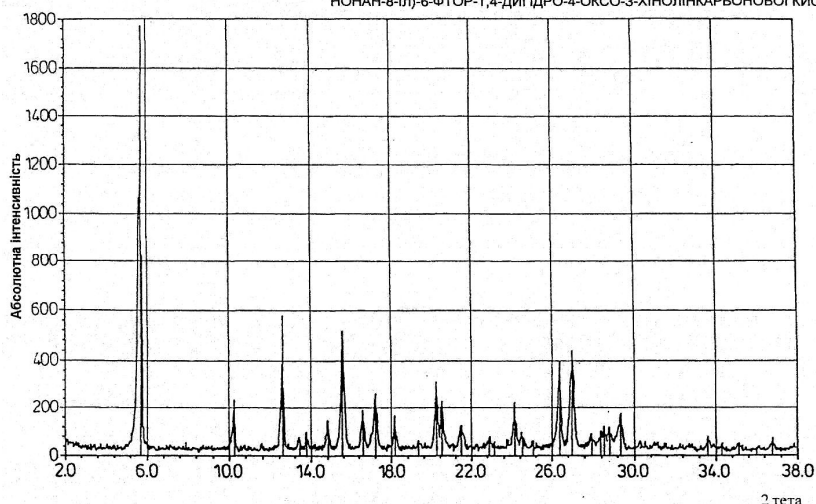
Отриману речовину суспендують із сумішшю з 4650мл етанолу і 45г основи Хюніга і нагрівають реакційну суміш протягом 3 годин зі стікаючою флегмою. Далі реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури, відфільтровують тверду речовину, потім промивають її в етанолу загальним об'ємом 1000мл і сушать при температурі 60-70°C у вакуумній сушильній шафі до постійної ваги. Одержують 1130г твердої речовини, порошок якої має рентгено-дифрактограму, представлену на Фіг.5.

Масу з 500мг отриманої твердої речовини відповідно до даної методики витримують при кімнатній температурі протягом 11 днів при відносній вологості повітря 95% (установленої за допомогою насиченого розчину осаду $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ у воді). Одержують 695мг продукту.

200мг цієї отриманої твердої речовини висушують протягом 24 годин при температурі 100°C у вакуумній сушильній шафі над P_2O_5 . Одержують 134мг твердої речовини, порошок якого має рентгено-дифрактограму (Фіг.6), характерну для аморфної речовини, і ДТА якого приведений на Фіг.7.

30мг такої отриманої твердої речовини нагрівають 2 години в потоці азоту при температурі 180°C. Одержують 27мг твердої речовини, рентгено-дифрактограма порошку якого приведена на Фіг.1, діаграма ДТА приведена на Фіг.2, ІЧ - спектр приведений на Фіг.3.

КРИСТАЛІЧНА МОДИФІКАЦІЯ С 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



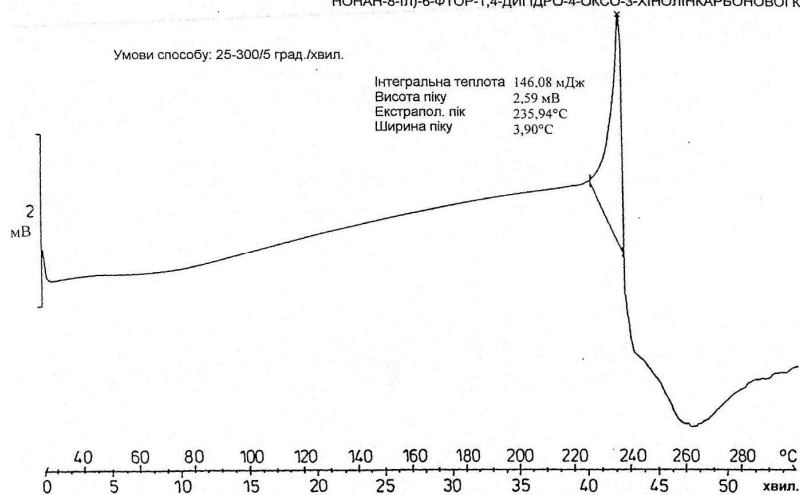
Фіг. 1

2-тета

КРИСТАЛІЧНА МОДИФІКАЦІЯ С 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

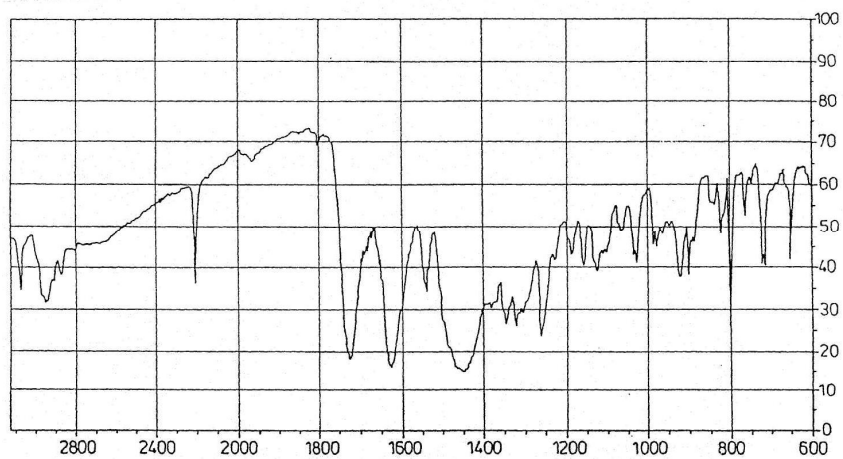
Умови способу: 25-300/5 град./хвил.

Інтегральна теплота 146.08 мДж
Висота піку 2,59 мВ
Екстрапол. пік 235,94°C
Ширина піку 3,90°C



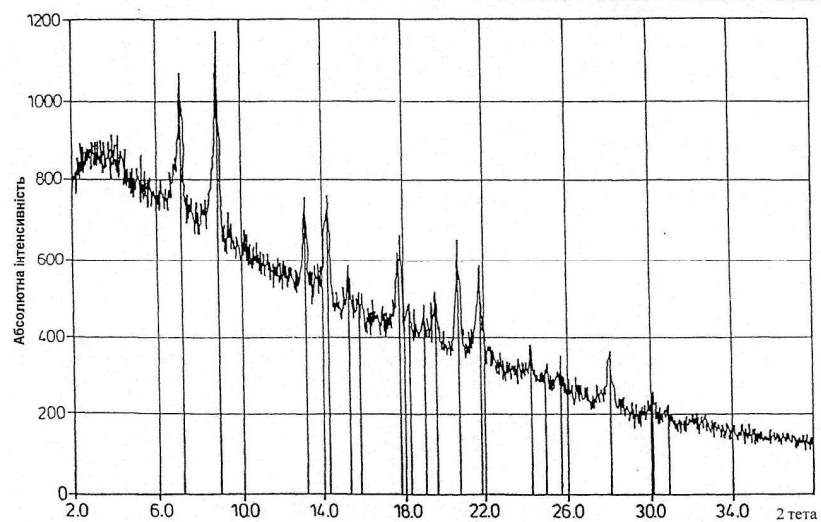
Фіг. 2

КРИСТАЛІЧНА МОДИФІКАЦІЯ С 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



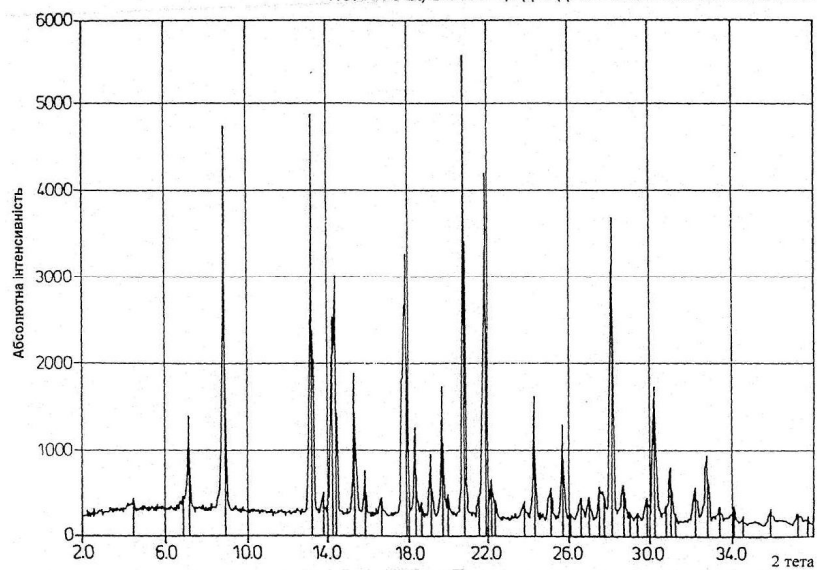
Фіг. 3

КРИСТАЛІЧНА МОДИФІКАЦІЯ С 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



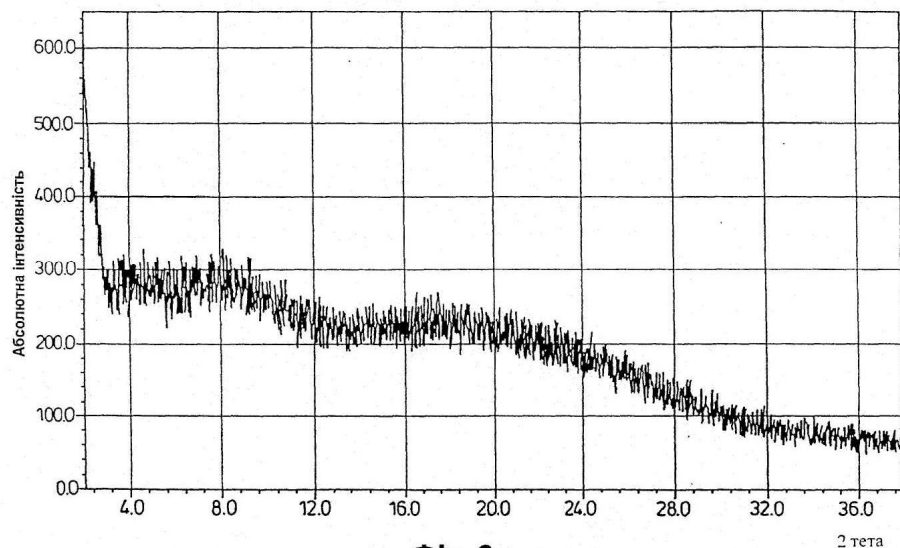
Фіг. 4

КРИСТАЛІЧНА МОДИФІКАЦІЯ С 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



Фіг. 5

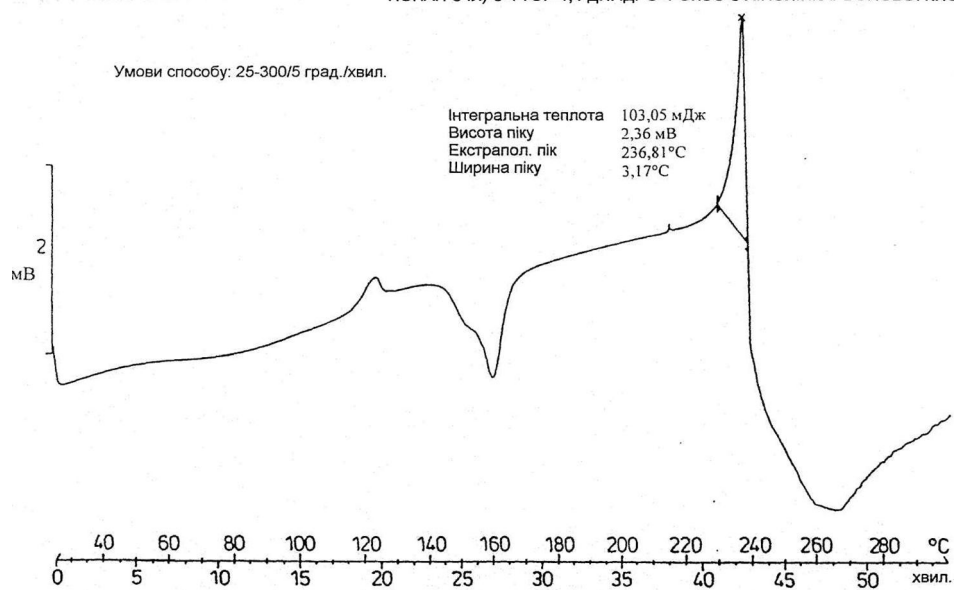
КРИСТАЛІЧНА МОДИФІКАЦІЯ С 8-ЦІАН-1-ЦИКЛОПРОПІЛ-7-(1S,6S-2,8-ДІАЗАБІЦИКЛО[4.3.0]
НОНАН-8-ІЛ)-6-ФТОР-1,4-ДИГІДРО-4-ОКСО-3-ХІНОЛІНКАРБОНОВОЇ КИСЛОТИ



Фіг. 6

КРИСТАЛІЧНА МОДИФІКАЦІЯ С 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

Умови способу: 25-300/5 град./хвил.



Фіг. 7