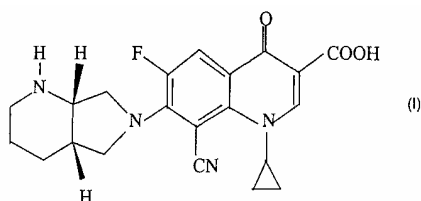
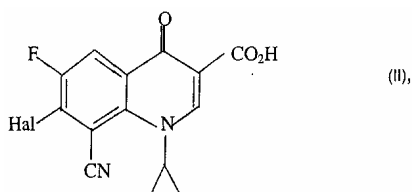


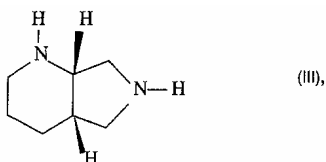
Даний винахід стосується напівгідрохлориду 8-ціан-1-циклопропіл-7-(1S,6S-2,8-діазабіцикло[4.3.0]нонан-8-іл)-6-фтор-1,4-дигідро-4-оксо-3-хінолінкарбонової кислоти, способу її одержання, а також антибактеріального засобу, що її містить, 8-ціан-1-циклопропіл-7-(1S,6S-2,8-діазабіцикло[4.3.0]нонан-8-іл)-6-фтор-1,4-дигідро-4-оксо-3-хінолінкарбонова кислота формули (I) надалі буде позначатися як CCDC.



CCDC відома з DE-A 19 633 805 або РСТ-заявки №97 903 260.4. Вона одержується відповідно шляхом реакції 7-галоген-8-ціан-1-циклопропіл-6-фтор-1,4-дигідро-4-оксо-3-хінолінкарбонової кислоти формули (II),

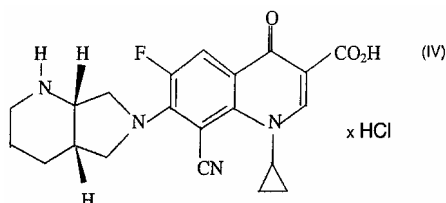


де Hal фтор або переважно хлор з (1S,6S)-2,8-діазабіцикло[4.3.0]нонаном формули (III)



у присутності допоміжної основи й в одному з придатних розчинників.
З CCDC формули (I) можливе досягнення розчинності у воді близько 0,02% (мас/мас). Ця розчинність не є достатньою для практичного застосування (розчини для ін'єкцій або пероральні форми застосування). Для багатьох інших хінолінкарбонових кислот відомо, що вони використовуються в рецептурах у формі певних солей. В якості солей використовуються при цьому, з одного боку, солі металів хінолінкарбонової кислоти (наприклад, лужні карбоксилати), а з іншого, кислі адукти (протонування основного центру залишку аміну заміщеної хінолінкарбонової кислоти). В якості таких кислих адуктів часто застосовуються, наприклад, мезилати, тозилати і гідрохлориди. Гідрохлориди особливо просто виготовляються, фармацевтично прийнятні і мають чітко кращу розчинність, ніж нейтральні сполуки.

CCDC-гідрохлорид формули (IV)



відомий з WO 97/31001.

Ця сполука може характеризуватися своїми рентгено-дифрактограмою порошку, диференційно-термічним аналізом (ДТА) і інфрачервоним спектром (ІЧ).

Рентгено-дифрактограма порошку представлена у вигляді приведених у Таблиці 1 рефлексів (2θ (2 тета)) високої і середньої інтенсивності (>30% відносної інтенсивності).

Таблиця 1

Рентгено-дифрактограма порошку CCDC-гідрохлориду формули (IV)

2θ (2 тета)
6,70

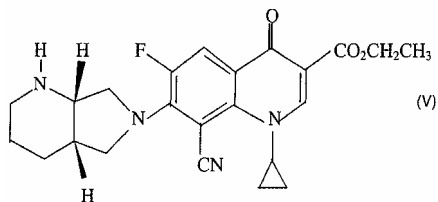
13,11
15,63
25,69
25,90

Рентгено-дифрактограма порошку CCDC-гідрохлориду формули (IV) також представлена на фіг.1.

Температура плавлення CCDC-гідрохлориду, визначена за допомогою ДТА, складає 305 - 307°C (при розкладанні). Диференційно-термічна діаграма приведена на фіг.2.

ІЧ-спектр CCDC-гідрохлориду формули (IV) представлений на фіг.3.

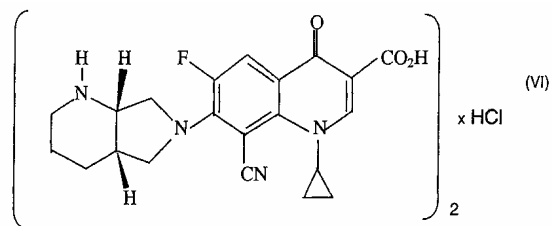
CCDC-гідрохлорид формули (IV) може бути одержаний, в принципі, відомими методами. Так, наприклад, можливо розчин CCDC формули (I) у воді змішати з одним молем-еквівалентом HCl і розчин випарити до сухого стану. Інший метод полягає в тому, що етиловий ефір 8-ціан-1-циклопропіл-7-(1S,6S-2,8-діазабікло[4.3.0]нонан-8-іл)-6-фтор-1,4-дигідро-4-оксо-3-хінолінкарбонової кислоти формули (V)



оміляється обводненою соляною кислотою і осаджений CCDC-гідрохлорид формули (IV) виділяється.

З CCDC-гідрохлоридом формули (IV) можливо одержати розчинність у воді приблизно таку, що дорівнює 2,8% (мас/мас). Разом з тим, він краще розчинний у воді, ніж CCDC формули (I), але не для всіх форм у бажаних кількостях.

Відповідно до даного винаходу було встановлено, що несподівано CCDC-напівгідрохлорид формули (VI)



особливо добре розчинний у воді. З CCDC-напівгідрохлоридом формули (VI) можна приготувати 19%-ий (мас/мас) розчин у воді.

Об'єктом винаходу є кристалічний CCDC-напівгідрогідрохлорид формули (VI), який, у тому числі, відрізняється тим, що має рентген-дифрактограму порошку у вигляді приведених у таблиці 2 рефлексів високої і середньої інтенсивності (>30% відносної інтенсивності)

Таблиця 2

Рентген-дифрактограма CCDC-напівгідрохлориду формули (VI)

2θ (2 тета)
5,86
6,90
7,26
8,98
9,35
10,13
10,68
10,97
12,41
13,67
14,57
14,89
15,73
16,07

16,47
16,87
17,78
18,91
19,81
20,04
20,62
20,75
20,93
21,46
21,74
22,92
25,36
25,71
26,98
27,58
28,24
30,61

Рентгено-дифрактограма порошку CCDC-напівгідрохлориду формули (VI) представлена на фіг.4.

CCDC-напівгідрохлорид формули (VI) згідно з винаходом, крім того, відрізняється тим, що температура його плавлення, визначена шляхом диференційно-термічного аналізу, складає 278 - 280°C. Відповідна диференційно-термічна діаграма представлена на фіг.5.

CCDC-напівгідрохлорид формули (VI) згідно з винаходом, крім того, відрізняється тим, що має інфрачервоний спектр, обмірюваний у KBr, приведений на фіг.6.

CCDC-напівгідрохлорид формули (VI) невідомої кристалічної форми можна також в принципі виготовити відомим способом, наприклад, змішуючи водний розчин CCDC формули (I) з 0,5 моль-еквівалентом HCl і випарувати цей розчин до сухого стану.

Точно в такий же спосіб в принципі можна змішати CCDC формули (I) і CCDC формули (IV) у молярному відношенні один до одного у воді, щоб сумарна концентрація залишалася менш 20%. Одержаний розчин можна потім випарувати до сухого стану.

Крім того, згідно з даним винаходом було знайдено, що неочікувано можна безпосередньо виготовити CCDC-напівгідрохлорид формули (VI), який характеризується через раніше приведену рентгено-дифрактограму порошку і раніше приведену диференційно-термічну діаграму.

Предметом даного винаходу, таким чином, крім того, є CCDC-напівгідрохлорид формули (VI), який відрізняється тим, що одержано шляхом реакції 7-галоген-8-ціан-1-циклопропіл-6-фтор-1,4-дигідро-4-оксо-3-хінолінкарбонової кислоти формули (II), в якій галоген - фтор або переважно хлор, з (1S,6S)-2,8-діазабіцикло[4.3.0]нонаном формули (III), при необхідності в присутності основи в одному з наступних розчинників або сумішей розчинників:

а) аліфатичний спирт із, принаймні, чотирма атомами вуглецю, як, наприклад, бутанол, ізобутанол, 2-бутанол, трет-бутанол, 1-пентанол.

б) суміш аліфатичних спиртів з, принаймні, трьома атомами вуглецю, як, наприклад, пропанол, ізопропанол, бутанол, ізобутанол, 2-бутанол, трет-бутанол або 1-пентанол з полярним апротонним розчинником N-метил-піролідом.

в) суміш пропанолау і N,N-диметилформаміду або

г) суміш етанолу з N-метил-піролідом з добавкою основи у вигляді третинного аміну, як, наприклад, трипропіламін, трибутиламін, N-етил-морфолін, N-пропілморфолін і/або N-бутилморфолін.

Кращі варіанти з розчинником у вигляді суміші б) або в) (сумішні розчинники) зі співвідношенням суміші від 1:1 до 3:1 і особливо переважно з варіантом виконання від 1:1 до 2:1.

Придатними основами згідно з варіантами виготовлення є розчинники і сумішні розчинники від а) до в) у вигляді третинних амінів, як, наприклад, триетиламін, трипропіламін, етил-діізопропіламін (сильна основа), трибутиламін, N-етилморфолін, N-пропілморфолін, N-бутилморфолін.

При варіантах виготовлення від а) до г) кращі форми виконання, при яких застосовується надлишок (1S,6S)-2,8-діазабіцикло[4.3.0]нонану формули (III).

При варіантах виготовлення від а) до г) застосовується на 1 моль сполуки (II) переважно від 1 до 2 моль основи, найбільше переважно від 1,1 до 1,5 моль основи.

Реакція для варіантів виготовлення від а) до г) протікає при нормальному або підвищеному тиску між 1 - 100 бар, переважно між 1 - 20 бар.

Реакція для варіантів виготовлення від а) до г) протікає при температурі між 0 - 200°C, переважно між 20 - 150°C.

На 1 моль сполуки (II) застосовується переважно 1 - 2 моль, найбільш переважно 1 - 1,5 моль сполуки (III).

CCDC-напівгідрохлорид формули (VI) випадає з реакційної суміші і може бути відфільтрований. Відфільтрована тверда речовина може очищатися при необхідності за допомогою промивання водою зі спиртом, застосовуванням у реакції.

Вихідні продукти формул (II) і (III), використовувані для виготовлення CCDC, відомі (порівняй DE-A 19

633 805).

CCDC-напівгідрохлорид формули (VI) має ефективну дію проти патогенних бактерій у сфері медицини і ветеринарії. Його широке застосування засноване на властивостях CCDC.

Рентген-дифрактограма порошку для характеристики кристалічних модифікацій CCDC-гідрохлориду і CCDC-напівгідрохлориду була одержана на трансмісійному дифрактометрі STADI-P з чутливим детектором (PSD2) фірми Stoe.

Температура плавлення була одержана методом ДТА на приладі DSC 820 фірми Mettler-Toledo. При цьому нагрівання проби проводиться на повітрі в алюмінієвому тиглі зі швидкістю 20K/хв.

ІЧ-спектр був одержаний на приладі FTS 60A фірми Biorad у KBr.

Подальші приклади ілюструють винахід, не обмежуючи його об'єм. Описані розчинники/системні основи в подальших прикладах є особливо кращими.

Порівняльний приклад

Одержання CCPC-гідрохлориду формули (IV)

850г етилового ефіру 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 додають у суміш з 1600мл води і 800мл 10% соляної кислоти. Нагрівають реакційну суміш до кипіння, причому ефір запишається в розчині, і потім незабаром продукт починає випадати. Суспензію продовжують нагрівати протягом трьох годин при кипінні. Потім суміш охолоджують до 50°C і додають до неї 1500мл етанолу. Реакційну суміш охолоджують до 0°C і перемішують 1 годину при цій температурі. Відфільтровують тверду речовину (осад), промивають його потім 1000мл етанолу і сушать при температурі 60°C до постійної ваги. Одержують 845,5г речовини бежевого кольору.

Елементний аналіз (обчислена формула для гідрохлориду $C_{21}H_{22}ClFN_4O_3$) молекулярна маса 432,89);

Вуглець експ. 58,2% (обчисл. 58,27%)

Водень експ. 5,1% (обчисл. 5,12%)

Хлор експ. 8,1% (обчисл. 8,19%)

Продукт демонструє рентген-дифрактограму порошку, приведену на фіг.1, диференціально-термічну діаграму, приведену на фіг.2, і ІЧ-спектр, приведений на фіг.3.

Одержання CCDC-напівгідрохлориду формули (VI)

Приклад 1

9,2г 7-хлор-8-ціан-1-циклопропіл-6-фтор-1,4-дигідро-4-оксо-3-хінолонкарбонової кислоти додають у суміш з 30мл бутанолу, 18мл N-метил-піролідону і 4,85г сильної основи. Нагрівають до утворення зворотної флегми і додають по краплях потім 4,17г (1S,6S)-2,8-діазабіцикло[4.3.0]нонану. Після закінчення додавання по краплях перемішують ще 3 години при стікаючій флегмі, потім охолоджують до кімнатної температури, відфільтровують тверду речовину, промивають його в цілому 20мл бутанолу і сушать при 60 - 70°C у вакуумній сушильній шафі до постійної ваги.

Одержують 8,54г твердої речовини бежевого кольору, яка має показану на фіг.4 рентгено-дифрактограму порошку і показану на фіг.5 діаграму ДТА.

Елементний аналіз (обчислена формула для CCDC-напівгідрохлориду $C_{21}H_{22,5}Cl_{0,5}FN_4O_3$, молекулярна маса 414,658):

Хлор експ. 4,2% (обчисл. 4,275%)

Приклад 2

Суміш з 9,2г 7-хлор-8-ціан-1-циклопропіл-6-фтор-1,4-дигідро-4-оксо-3-хінолонкарбонової кислоти, 60мл бутанолу і 4,85г сильної основи нагрівають до утворення зворотної флегми. Додають по краплях 4,17г (1S,6S)-2,8-діазабіцикло[4.3.0]нонану і перемішують потім 3 години при стікаючій флегмі. Тверду речовину відфільтровують при кімнатній температурі, промивають в цілому 20мл бутанолу і сушать до постійної ваги. Одержують 10,6г твердої речовини бежевого кольору, диференційно-термічна діаграма якого відповідає CCDC-напівгідрохлориду формули (VI).

Елементний аналіз (обчислена формула для CCDC-напівгідрохлориду $C_{21}H_{22,5}Cl_{0,5}FN_4O_3$, молекулярна маса 414,658):

Вуглець експ. 60,55% (обчисл. 60,83%)

Водень експ. 5,3% (обчисл. 5,23%)

Хлор експ. 4,2% (обчисл. 4,275%)

Азот експ. 13,5% (обчисл. 13,51%)

Кисень експ. 11,7% (обчисл. 11,58%)

Приклад 3

Суміш з 4,6г 7-хлор-8-ціан-1-циклопропіл-6-фтор-1,4-дигідро-4-оксо-3-хінолонкарбонової кислоти, 15мл пропанолу, 9мл N-метил-піролідону і 2,42г сильної основи нагрівають до утворення зворотної флегми. Додають по краплях 2,08г (1S,6S)-2,8-діазабіцикло[4.3.0]нонану і перемішують потім 3 години при стікаючій флегмі. Тверду речовину відфільтровують при кімнатній температурі, промивають в цілому 10мл пропанолу і сушать до постійної ваги. Одержують 4,6г твердої речовини бежевого кольору, диференційно-термічна діаграма якого відповідає CCDC-напівгідрохлориду.

Елементний аналіз (обчислена формула для CCDC-напівгідрохлориду $C_{21}H_{22,5}Cl_{0,5}FN_4O_3$, молекулярна маса 414,658):

Хлор експ. 4,3% (обчисл. 4,275%)

Приклад 4

Суміш з 4,6г 7-хлор-8-ціан-1-циклопропіл-6-фтор-1,4-дигідро-4-оксо-3-хінолонкарбонової кислоти, 15мл ізопропанолу, 9мл N-метил-піролідону і 2,42г сильної основи нагрівають до утворення зворотної флегми.

Додають по краплях 2,08г (1S,6S)-2,8-діазабіцикло[4.3.0]нонану і перемішують потім 3 години при стікаючій флегмі. Тверду речовину відфільтровують при кімнатній температурі, промивають в цілому 10мл ізопропанолу і сушать до постійної ваги. Одержують 5,3г твердої речовини бежевого кольору.

Елементний аналіз (обчислена формула для CCDC-напівгідрохлориду $C_{21}H_{22,5}Cl_{0,5}FN_4O_3$, молекулярна маса 414,658):

Хлор експ. 4,2% (обчисл. 4,275%)

Приклад 5

Суміш з 4,6г 7-хлор-8-ціан-1-циклопропіл-6-фтор-1,4-дигідро-4-оксо-3-хінолонкарбонової кислоти, 15мл 2-бутанолу, 9 мл N-метил-піролідону і 2,42г сильної основи нагрівають до утворення зворотної флегми. Додають по краплях 2,08г (1S,6S)-2,8-діазабіцикло[4.3.0]нонану і перемішують потім 3 години при стікаючій флегмі. Тверду речовину відфільтровують при кімнатній температурі, промивають в цілому 10мл 2-бутанолу і сушать до постійної ваги. Одержують 4,6г твердого речовини бежевого кольору, диференційно-термічна діаграма якого відповідає CCDC-напівгідрохлориду формули (VI).

Елементний аналіз (обчислена формула для CCDC-напівгідрохлориду $C_{21}H_{22,5}Cl_{0,5}FN_4O_3$, молекулярна маса 414,658):

Хлор експ. 4,2% (обчисл. 4,275%)

Приклад 6

Суміш з 4,6г 7-хлор-8-ціан-1-циклопропіл-6-фтор-1,4-дигідро-4-оксо-3-хінолонкарбонової кислоти, 15мл ізобутанолу, 9мл N-метил-піролідону і 2,42г сильної основи нагрівають до утворення зворотної флегми. Додають по краплях 2,08г (1S,6S)-2,8-діазабіцикло[4.3.0]нонану і перемішують потім 3 години при стікаючій флегмі. Тверду речовину відфільтровують при кімнатній температурі, промивають в цілому 10мл ізобутанолу і сушать до постійної ваги. Одержують 4,99г твердої речовини бежевого кольору, диференційно-термічна діаграма якого відповідає CCDC-напівгідрохлориду формули (VI).

Елементний аналіз (обчислена формула для CCDC-напівгідрохлориду $C_{21}H_{22,5}Cl_{0,5}FN_4O_3$, молекулярна маса 414,658):

Хлор експ. 4,2% (обчисл. 4,275%)

Приклад 7

Суміш з 4,6г 7-хлор-8-ціан-1-циклопропіл-6-фтор-1,4-дигідро-4-оксо-3-хінолонкарбонової кислоти, 15мл трет-бутанолу, 9мл N-метил-піролідону і 2,42г сильної основи нагрівають до утворення зворотної флегми. Додають по краплях 2,08г (1S,6S)-2,8-діазабіцикло[4.3.0]нонану і перемішують потім 3 години при стікаючій флегмі. Тверду речовину відфільтровують при кімнатній температурі, промивають в цілому 10мл підігрітого трет-бутанолу і сушать до постійної ваги. Одержують 5,38г твердої речовини бежевого кольору, диференційно-термічна діаграма якого відповідає CCDC-напівгідрохлориду формули (VI).

Елементний аналіз (обчислена формула для CCDC-напівгідрохлориду $C_{21}H_{22,5}Cl_{0,5}FN_4O_3$, молекулярна маса 414,658):

Хлор експ. 4,2% (обчисл. 4,275%)

Приклад 8

Суміш з 4,6г 7-хлор-8-ціан-1-циклопропіл-6-фтор-1,4-дигідро-4-оксо-3-хінолонкарбонової кислоти, 15мл 1-пентанолу, 9мл N-метил-піролідону і 2,42г сильної основи нагрівають до утворення зворотної флегми. Додають по краплях 2,08г (1S,6S)-2,8-діазабіцикло[4.3.0]нонану і перемішують потім 3 години при стікаючій флегмі. Тверду речовину відфільтровують при кімнатній температурі, промивають в цілому 10мл 1-пентанолу і сушать до постійної ваги. Одержують 3,0г твердої речовини бежевого кольору, диференційно-термічна діаграма якого відповідає CCDC-напівгідрохлориду формули (VI).

Елементний аналіз (обчислена формула для CCDC-напівгідрохлорид $C_{21}H_{22,5}Cl_{0,5}FN_4O_3$, молекулярна маса 414,658):

Хлор експ. 4,3% (обчисл. 4,275%)

Приклад 9

Суміш з 4,6г 7-хлор-8-ціан-1-циклопропіл-6-фтор-1,4-дигідро-4-оксо-3-хінолонкарбонової кислоти, 15мл етанолу, 9мл N-метил-піролідону і 3,47г трибутиламіну нагрівають до утворення зворотної флегми. Додають по краплях 2,08г (1S,6S)-2,8-діазабіцикло[4.3.0]нонану і перемішують потім 3 години при стікаючій флегмі. Тверду речовину відфільтровують при кімнатній температурі, промивають в цілому 10мл етанолу і сушать до постійної ваги. Одержують 5,0г твердої речовини бежевого кольору, диференційно-термічна діаграма якого відповідає CCDC-напівгідрохлориду формули (VI).

Елементний аналіз (обчислена формула для CCDC-напівгідрохлориду $C_{21}H_{22,5}Cl_{0,5}FN_4O_3$, молекулярна маса 414,658):

Хлор експ. 4,2% (обчисл. 4,275%)

Приклад 10

Суміш з 4,6г 7-хлор-8-ціан-1-циклопропіл-6-фтор-1,4-дигідро-4-оксо-3-хінолонкарбонової кислоти, 15мл етанолу, 9мл N-метил-піролідону і 2,16г N-етилморфоліну нагрівають до утворення зворотної флегми. Додають по краплях 2,08г (1S,6S)-2,8-діазабіцикло[4.3.0]нонану і перемішують потім 3 години при стікаючій флегмі. Тверду речовину відфільтровують при кімнатній температурі, промивають в цілому 10мл етанолу і сушать до постійної ваги. Одержують 5,4г твердої речовини бежевого кольору.

Елементний аналіз (обчислена формула для CCDC-напівгідрохлориду $C_{21}H_{22,5}Cl_{0,5}FN_4O_3$, молекулярна маса 414,658):

Хлор експ. 4,3% (обчисл. 4,275%)

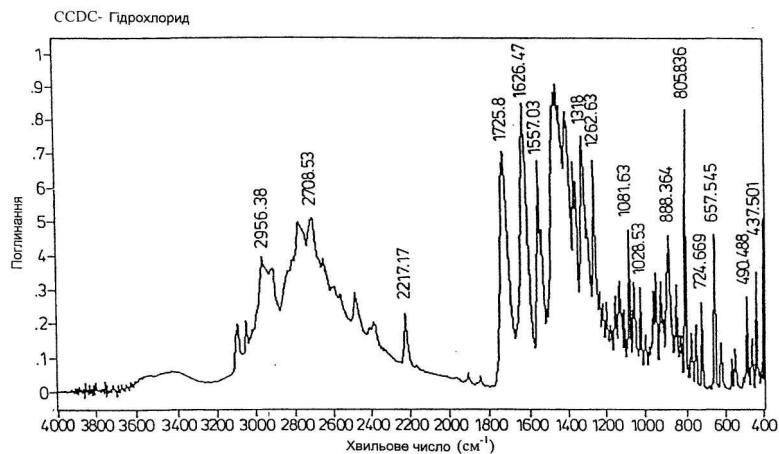
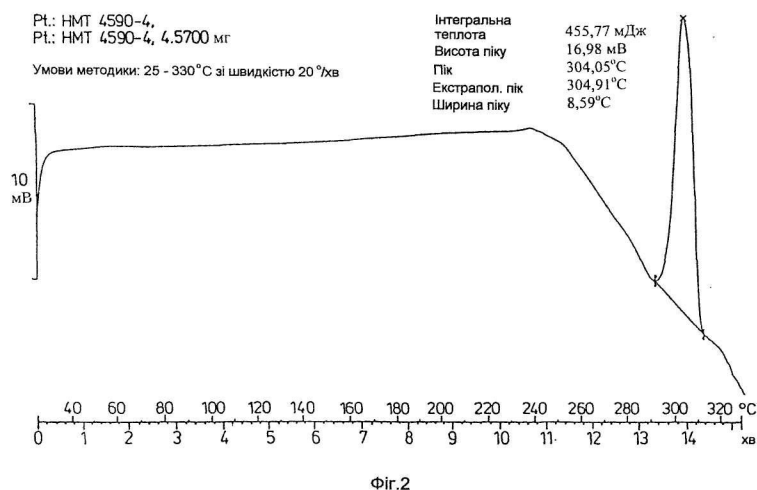
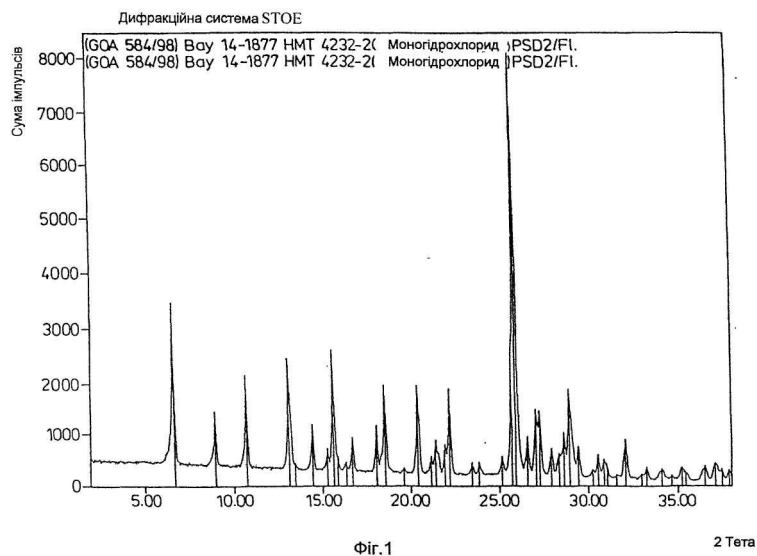
Приклад 11

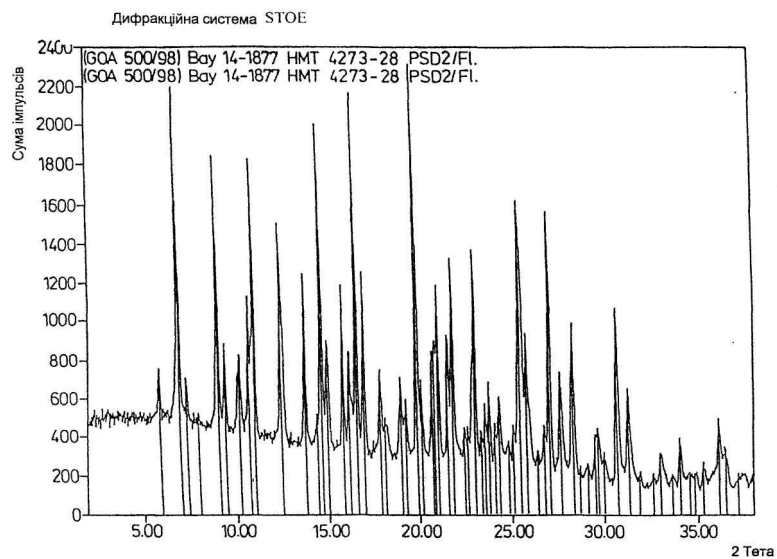
Суміш з 4,6г 7-хлор-8-ціан-1-циклопропіл-6-фтор-1,4-дигідро-4-оксо-3-хінолонкарбонової кислоти, 15мл

пропанолу, 9мл N,N-диметилформаміду і 2,42г сильної основи нагрівають до утворення зворотної флегми. Додають по краплях 2,08г (1S,6S)-2,8-діазабіцикло[4.3.0]нонану і перемішують потім 3 години при стікаючій флегмі. Тверду речовину відфільтровують при кімнатній температурі, промивають в цілому 10мл пропанолу і сушать до постійної ваги. Одержують 4,4г твердої речовини бежевого кольору.

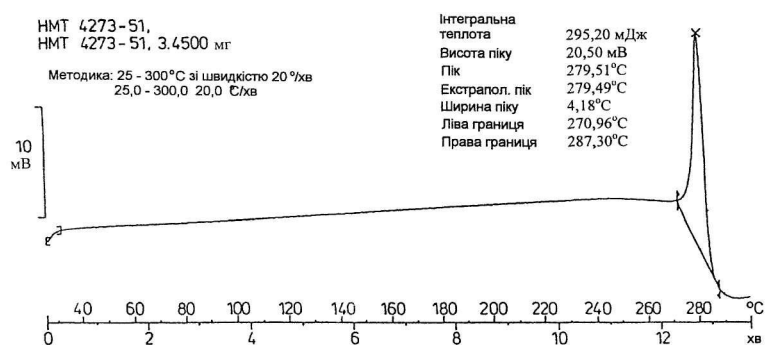
Елементний аналіз (обчислена формула для ССДС-напівгідрохлориду $C_{21}H_{22,5}Cl_{0,5}FN_4O_3$, молекулярна маса 414,658):

Хлор експ. 4,2% (обчисл. 4,275%)

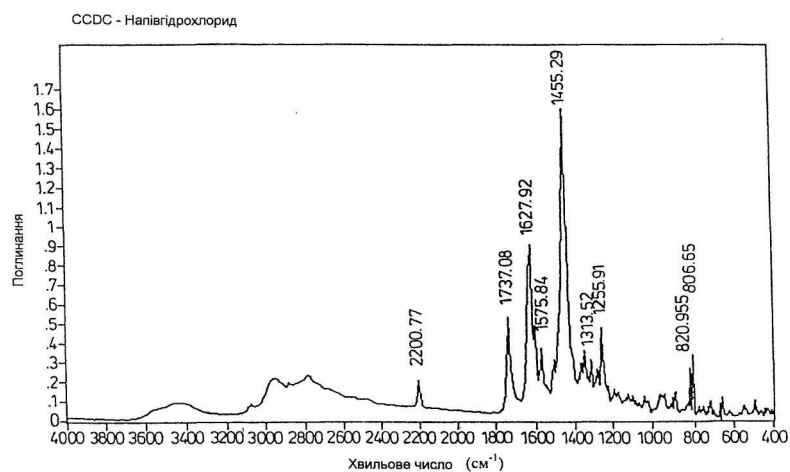




Фиг.4



Фиг.5



Фиг.6