



(51) МПК
C07D 513/04 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)

**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
 ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: **2005137156/04**, **28.04.2004**

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
28.04.2004

(30) Конвенционный приоритет:
30.04.2003 JP 2003-124643
13.01.2004 JP 2004-006057

(43) Дата публикации заявки: **10.06.2006**

(45) Опубликовано: **10.10.2008 Бюл. № 28**

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: **Kazuro Kakemi at al., "Chemical Structure, physicochemical properties and stability of Prulifloxacin", IYAKUHIN KENKYU, vol. 28 (1), pp. 1-11, 1997. JP 1-294680 A, 28.11.1989. SU 1558915 A1, 23.04.1990.**

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу:
30.11.2005

(86) Заявка РСТ:
JP 2004/006216 (28.04.2004)

(87) Публикация РСТ:
WO 2004/096815 (11.11.2004)

Адрес для переписки:
**129090, Москва, ул. Б.Спасская, 25, стр.3,
 ООО "Юридическая фирма Городисский и
 Партнеры", пат.пов. Е.Е.Назиной**

(72) Автор(ы):

**АКАИ Дзун (JP),
 НИСИДА Хироси (JP)**

(73) Патентообладатель(и):
НИППОН СИНЯКУ КО., ЛТД. (JP)

(54) КРИСТАЛЛЫ СОЛЬВАТА ПРОИЗВОДНОГО ХИНОЛИНКАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ

(57) Реферат:

Основной целью является предоставление кристаллов ацетонитрильного сольвата 6-фтор-1-метил-7-[4-(5-метил-2-оксо-1,3-диоксолен-4-ил)метил-1-пиперазинил]-4-оксо-4Н-[1,3]тиазето [3,2-а]хинолин-3-карбоновой кислоты (соединение В), которое является промежуточным соединением для преимущественного получения кристаллов 6-фтор-1-метил-7-[4-(5-метил-2-оксо-1,3-диоксолен-4-ил)метил-1-пиперазинил]-4-оксо-4Н-[1,3]тиазето

[3,2-а]хинолин-3-карбоновой кислоты типа III (соединение А). Кристаллы соединения В можно преимущественно осадить путем регуляции концентрации сверхнасыщения при проведении кристаллизации с использованием ацетонитрила в качестве растворителя. Затем можно получить кристаллы соединения А типа III путем десольвации кристаллов. 4 н. и 2 з.п. ф-лы, 4 ил., 4 табл.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.
C07D 513/04 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21), (22) Application: **2005137156/04, 28.04.2004**

(24) Effective date for property rights: **28.04.2004**

(30) Priority:
30.04.2003 JP 2003-124643
13.01.2004 JP 2004-006057

(43) Application published: **10.06.2006**

(45) Date of publication: **10.10.2008 Bull. 28**

(85) Commencement of national phase: **30.11.2005**

(86) PCT application:
JP 2004/006216 (28.04.2004)

(87) PCT publication:
WO 2004/096815 (11.11.2004)

Mail address:
129090, Moskva, ul. B.Spasskaja, 25, str.3,
OOO "Juridicheskaja firma Gorodisskij i
Partnery", pat.pov. E.E.Nazinoj

(72) Inventor(s):
AKAI Dzun (JP),
NISIDA Khirosi (JP)

(73) Proprietor(s):
NIPPON SINJaKU KO., LTD. (JP)

(54) CRYSTALS OF SOLVATE OF QUINOLINECARBOXYLIC ACID DERIVATIVE

(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: invention was targeted at obtaining crystals of acetonitrile solvate of 6-fluor-1-methyl-7-[4-(5-methyl-2-oxo-1,3-dioxolene-4-yl)methyl-1-piperazinyl]-4-oxo-4H-[1,3]thiazeto[3,2-a]quinoline-3-carboxylic acid (compound B), which is an intermediate compound in obtaining crystals of 6-fluor-1-methyl-7-[4-(5-methyl-2-oxo-

1,3-dioxolene-4-yl)methyl-1-piperazinyl]-4-oxo-4H-[1,3]thiazeto[3,2-a]quinoline-3-carboxylic acid of III type (compound A). Compound B crystals are mostly precipitated by regulation of supersaturation during crystallisation involving acetonitrile as a solvent. Then compound A crystals of III type are obtained crystal desolvation.

EFFECT: increased efficiency of compounds.
6 cl, 4 dwg, 4 tbl, 4 ex

Настоящее изобретение относится к кристаллу 6-фтор-1-метил-7-[4-(5-метил-2-оксо-1,3-диоксолен-4-ил)метил-1-пиперазинил]-4-оксо-4Н-[1,3]тиазето[3,2-а]хинолин-3-карбоновой кислоты (далее называется соединение А) ацетонитрильного сольвата (далее называется соединение В), к способу получения кристаллов соединения В и к способу получения кристаллов соединения А типа III с использованием кристаллов соединения В.

Соединение А обладает превосходной противобактериальной активностью (см., например, патентный документ 1) и продается на рынке как синтетическое противобактериальное средство. Известно, что существует 3 типа кристаллов (тип I, тип II и тип III) соединения А, которые обозначаются как тип I, тип II и тип III в соответствии с уменьшением температуры плавления, измеряемой с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии (далее обозначается DSC) (см., например, не патентный документ 1). Кроме того, определенные растворимость, абсорбционная способность, терапевтическое действие и т. п. обуславливают наличие на рынке кристаллов типа III (см., например, не патентный документ 1).

Известно, что кристаллы соединения А типа I, типа II и типа III получают кристаллизацией из ацетонитрила, однако, условия кристаллизации не известны и существование соединения В тоже не было доказано (см., например, не патентный документ 1).

Патентный документ 1: JP-A-1-294680.

Не патентный документ 1: Kazuro Kakemi and others 7, "Chemical Structure, physicochemical properties and stability of Prulifloxacin", IYAKUHIN KENKYU, vol. 28 (1), pp 1-11 (1997).

Целью настоящего изобретения, в основном, является предоставление сырого вещества для получения кристаллов соединения А типа III, которые обладают замечательным фармацевтическим и фармакологическим действием, а также способа их получения.

До настоящего времени считалось, что кристаллы соединения А типа III получают непосредственно из раствора соединения А в ацетонитриле, так же, как и кристаллы типа I и типа II. Однако авторы настоящего изобретения обнаружили, что кристаллы типа III можно получить не прямой перекристаллизацией, как кристаллы типа I и типа II, а путем десольвации кристалла соединения В (см. экспериментальные примеры 1-3, описанные ниже). Авторы настоящего изобретения обнаружили, что кристаллы соединения В представляют собой важное промежуточное соединение для получения лекарственного средства (кристаллы соединения А типа III).

Кроме того, авторы настоящего изобретения провели интенсивные исследования по способу избирательного осаждения кристаллов соединения В, в результате чего было обнаружено, что указанную цель можно достичь путем регуляции концентрации сверхнасыщения (см. экспериментальный пример 1, описанный ниже).

То есть, авторы настоящего изобретения обнаружили, что кристаллы соединения В можно избирательно осадить путем регуляции концентрации сверхнасыщения при кристаллизации с использованием ацетонитрила в качестве растворителя и затем после десольвации кристаллов можно получить кристаллы соединения А типа III, что составляет предмет настоящего изобретения.

Настоящее изобретение включает в себя:

(1) кристаллы соединения В, имеющие пики дифракции, по меньшей мере, при 7,3°, 14,7°, 19,2° и 22,3° в спектре порошковой рентгенодифракции;

(2) способ получения кристаллов соединения В, отличающийся тем, что кристаллизацию проводят из раствора соединения А в ацетонитриле, причем во время образования центров кристаллизации концентрация сверхнасыщения (г/100 г) находится в интервале от 2,15 до 2,36;

(3) способ получения кристаллов соединения В, отличающийся тем, что кристаллизацию проводят из раствора соединения А в ацетонитриле, причем во время образования центров кристаллизации концентрация сверхнасыщения (г/100 г) находится в интервале от 0,41 до 2,36, и

(4) способ получения, описанный в пункте (3), где температура раствора во время добавления затравочного кристалла составляет 70°C или ниже.

В настоящем изобретении термин "спонтанное образование центров кристаллизации" означает образование центров кристаллизации, которое происходит спонтанно, когда

5 кристаллизацию проводят без затравочного кристалла.

В настоящем изобретении термин "концентрация сверхнасыщения: C_x (г/100 г)" означает степень сверхнасыщения и соответствует следующей формуле:

$$C_x = C - C_s$$

10 где C (г/100 г) представляет собой массу соединения В (в пересчете на десольват), растворенного в 100 г растворителя.

C_s (г/100 г) представляет собой насыщающую массу (в пересчете на десольват) соединения В, растворенного в 100 г растворителя при температуре во время спонтанного образования центров кристаллизации или добавления затравочного кристалла.

15 То есть, если $C_x > 0$, раствор находится в состоянии сверхнасыщения, а если $C_x < 0$, концентрация раствора не достигает насыщения.

В настоящем изобретении термин "количество в пересчете на десольват" относится к массе, получающейся в результате преобразования массы соединения В (сольвата) в массу десольвата. Например, если масса соединения В составляет 502,5 г, то количество в пересчете на десольват составляет 461,5 г.

20 В настоящем изобретении термин "десольвация" означает удаление растворителя из сольвата. Например, если растворителем является вода, то в качестве примера можно привести превращение гидрата в безводную форму путем удаления молекул воды.

На фиг.1 приведен спектр порошковой рентгенодифракции кристаллов соединения А типа I. На вертикальной оси указана интенсивность (имп./сек. (cps)), а на

25 горизонтальной оси указан угол диффракции ($2\theta \pm 0,2^\circ$).

На фиг.2 приведен спектр порошковой рентгенодифракции кристаллов соединения А типа II. На вертикальной оси указана интенсивность (имп./сек. (cps)), а на горизонтальной оси указан угол диффракции ($2\theta \pm 0,2^\circ$).

30 На фиг.3 приведен спектр порошковой рентгенодифракции кристаллов соединения В. На вертикальной оси указана интенсивность (имп./сек. (cps)), а на горизонтальной оси указан угол диффракции ($2\theta \pm 0,2^\circ$).

На фиг.4 приведен спектр порошковой рентгенодифракции кристаллов соединения А типа III. На вертикальной оси указана интенсивность (имп./сек. (cps)), а на

35 горизонтальной оси указан угол диффракции ($2\theta \pm 0,2^\circ$).

Кристаллы соединения В можно получить путем осаждения из раствора, в котором концентрация сверхнасыщения (г/100 г) во время спонтанного образования центров кристаллизации находится в интервале от 2,15 до 2,36, и проведения кристаллизации из

40 раствора соединения А в ацетонитриле при подавлении образования кристаллов соединения А типа I и типа II.

С другой стороны, если кристаллизацию проводят в условиях добавления затравочных кристаллов, кристаллы получают в зависимости от вида затравочных кристаллов. Так, при

45 проведении кристаллизации путем добавления затравочных кристаллов, в отличие от кристаллизации, происходящей в результате спонтанного образования центров кристаллизации, кристаллы соединения В можно получить, даже если концентрация

сверхнасыщения (г/100 г) находится в интервале от 0,41 до 2,36. Предпочтительно добавлять затравочные кристаллы в большем количестве (не менее чем 0,004 г/100 г растворителя), чем обычно (менее чем 0,004 г/100 г растворителя). Если используется

50 маленькое количество затравочных кристаллов, добавляемые затравочные кристаллы становятся стимулом и наблюдается спонтанное образование новых центров

кристаллизации. Однако, если затравочные кристаллы добавляют в большом количестве, преимущественно происходит рост добавленных затравочных кристаллов, а спонтанное образование центров кристаллизации подавляется, посредством чего образование кристаллов соединения А типа I или типа II может быть сведено к минимальному уровню.

Кристаллы соединения В подвергаются опосредованной растворителем трансформации, следовательно, температуру раствора во время спонтанного образования центров кристаллизации и во время добавления затравочных кристаллов поддерживают при 70°C или ниже, предпочтительно 67°C или ниже, более предпочтительно 55°C или ниже.

5 В настоящем изобретении термин "опосредованная растворителем трансформация" относится к преобразованию кристалла в другой вид в присутствии растворителя. Например, это означает, что при заранее определенной температуре кристаллы соединения В в растворителе трансформируются в кристаллы соединения А типа I.

10 Кристаллы соединения А типа III можно получить путем десольвации кристаллов соединения В. Десольвацию можно проводить путем сушки кристаллов сольвата в соответствии с традиционным методом; однако ее предпочтительно проводить при 80°C или ниже при пониженном давлении. Кроме того, как описано выше, кристаллы соединения А типа III подвергаются опосредованной растворителем трансформации, следовательно, температуру сушки поддерживают при 70°C или ниже, предпочтительно 67°C или ниже, 15 более предпочтительно 55°C или ниже.

Более конкретно, кристаллы соединения В можно получить, например, следующим образом.

(1) Стадия растворения

20 Соединение А растворяют в ацетонитриле. Используют такие количества соединения А и ацетонитрила, чтобы получить заданную концентрацию сверхнасыщения. Растворение предпочтительно проводят при нагревании. Температура нагревания не ограничивается, однако растворение предпочтительно проводить при температуре, близкой к точке кипения ацетонитрила. Кроме того, данную стадию предпочтительно проводить в потоке инертного газа, такого как азот или аргон.

25 Чтобы удалить нерастворенные вещества, раствор можно отфильтровать. Чтобы предотвратить образование кристаллов в процессе фильтрации, фильтрацию предпочтительно проводить с использованием фильтра, снабженного обогревающим устройством, и при повышенном давлении. Если кристаллы образуются в фильтрате, их можно снова растворить путем повторного нагревания раствора после фильтрации.

30 (2) Стадия охлаждения

Раствор охлаждают до осаждения кристаллов. Необходимо контролировать температуру, при которой начинают осаждаться кристаллы, следовательно, кристаллизация, проводимая без добавления затравочных кристаллов, требует особого 35 внимания. После осаждения кристаллов скорость охлаждения не ограничивается, однако охлаждение предпочтительно проводить со скоростью приблизительно 0,04°C/мин или быстрее, более предпочтительно со скоростью приблизительно 0,22°C/мин или быстрее. Не существует особого ограничения по температуре охлаждения (температура во время сбора осажденных кристаллов), однако она предпочтительно находится в интервале от 0 до 45°C, более предпочтительно от 0 до 25°C. Время выдержки после достижения 40 температуры охлаждения не ограничивается, однако оно предпочтительно составляет 30 минут или больше, более предпочтительно 90 минут или больше. Кроме того, данную стадию предпочтительно проводить в потоке инертного газа, такого как азот или аргон.

(3) Стадия сбора кристаллов

45 Осажденные кристаллы можно собрать известным способом, таким как фильтрация или центрифугирование, их также можно высушить. Сушку осажденных кристаллов можно проводить традиционным способом. Чтобы предотвратить опосредованную растворителем трансформацию, температуру в процессе сушки устанавливают при 70°C или ниже, предпочтительно при 67°C или ниже, более предпочтительно при 55°C или ниже. Кроме 50 того, может произойти десольвация кристаллов и в некоторых случаях наблюдается образование десольватов. Чтобы предотвратить десольвацию, предпочтительно сушить кристаллы при обычной температуре или ниже и при пониженном давлении. Кристаллы используются в качестве сырого материала для получения кристаллов соединения А типа

III, как описано ниже, следовательно, их можно использовать без особой сушки.

(4) Способ получения кристаллов соединения А типа III

Кристаллы соединения А типа III можно получить путем дезольвации кристаллов соединения В с помощью традиционного способа. Условия сушки не ограничиваются, при
5 условии, что растворитель может быть удален из кристалла сольвата, однако, сушку предпочтительно проводят при 80°C или ниже и при пониженном давлении. Кроме того, чтобы предотвратить опосредованную растворителем трансформацию, сушку проводят в течение периода от нескольких часов до нескольких десятков часов при температуре 70°C или ниже, предпочтительно 67°C или ниже, более предпочтительно 55°C или ниже.

10 Далее настоящее изобретение будет разъясняться более подробно со ссылкой на примеры сравнения, примеры и экспериментальные примеры. Излишне говорить, что настоящее изобретение не ограничивается нижеследующими примерами.

В данном описании термические анализы (анализ DSC и анализ TG) проводят, используя дифференциальный сканирующий калориметр с тепловым потоком DSC-50,
15 термический гравиметрический анализатор TGA-50 и систему термического анализа TA-50, которые производятся Shimadzu, со скоростью нагревания 10°C/мин, а анализ порошковой рентгенодифракции проводят на порошковом рентгенодифрактометре, который производится Rigaku Denki Co. Ошибка измерения данного аппарата составляет $\pm 0,2^\circ$.

Пример сравнения 1

20 Кристаллы 6-фтор-1-метил-7-[4-(5-метил-2-оксо-1,3-диоксолен-4-ил)метил-1-пиперазинил]-4-оксо-4Н-[1,3]тиазето[3,2-а]хинолин-3-карбоновой кислоты типа I (соединение А)

Соединение А получают в соответствии с описанием патентного документа 1. Соединение (7,0 г) растворяют при нагревании в 560 г ацетонитрила. Раствор постепенно
25 охлаждают и когда температура раствора достигнет 25°C, добавляют 0,022 г кристаллов типа I в качестве затравочных кристаллов, чтобы вызвать осаждение кристаллов, в результате чего получают 1,80 г кристаллов соединения А типа I. Кристаллы подвергают анализу DSC и в результате определяют температуру плавления (эндотермический пик), которая находится в интервале от 213 до 225°C (разложение).

30 В не патентном документе 1 формы кристаллов обозначаются как тип I, тип II и тип III в соответствии с уменьшением температуры плавления, измеряемой с помощью анализа DSC. Сравнение результатов анализа DSC для кристаллов, полученных в примере сравнения 1, примере сравнения 2 и примере 3, показало, что кристаллы, полученные в данном примере сравнения, соответствуют кристаллам соединения А типа I.

35 Спектр порошковой рентгенодифракции для полученных кристаллов приведен на фиг. 1. Кристаллы соединения А типа I имеют отличительные пики при 12,5°, 16,5°, 18,0° и 24,0°.

Пример сравнения 2

40 Кристаллы 6-фтор-1-метил-7-[4-(5-метил-2-оксо-1,3-диоксолен-4-ил)метил-1-пиперазинил]-4-оксо-4Н-[1,3]тиазето[3,2-а]хинолин-3-карбоновой кислоты типа II (соединение А)

Соединение А получают в соответствии с описанием патентного документа 1. Соединение (14,4 г) растворяют при нагревании в 560 г ацетонитрила. Раствор постепенно охлаждают, и когда температура раствора достигает 25°C, добавляют 0,02 г
45 кристаллов типа II в качестве затравочных кристаллов, чтобы вызвать осаждение кристаллов, в результате чего получают 10,8 г кристаллов соединения А типа II. Кристаллы подвергают анализу DSC и в результате определяют температуру плавления (эндотермический пик), которая находится в интервале от 179 до 189°C (трансформация кристаллов типа I) и от 213 до 225°C (разложение).

50 Сравнение результатов анализа DSC для кристаллов, полученных в примере сравнения 1, примере сравнения 2 и примере 3, показало, что кристаллы, полученные в данном примере сравнения, соответствуют кристаллам соединения А типа II.

Спектр порошковой рентгенодифракции для полученных кристаллов приведен на фиг. 2.

Кристаллы соединения А типа II имеют отличительные пики при 9,9°, 18,0°, 20,3° и 24,6°.

Пример 1

Кристаллы ацетонитрильного сольвата 6-фтор-1-метил-7-[4-(5-метил-2-оксо-1,3-диоксолен-4-ил)метил-1-пиперазинил]-4-оксо-4Н-[1,3]тиазето[3,2-а]хинолин-3-карбоновой кислоты (соединение В)

Соединение А получают в соответствии с описанием патентного документа 1.

Соединение (15,0 г) растворяют при нагревании в 560 г ацетонитрила и проводят кристаллизацию без добавления затравочных кристаллов, в результате чего получают 11,99 г кристаллов соединения В (в пересчете на десольват). Кристаллы подвергают анализу DSC и в результате определяют температуру плавления (эндотермический пик), которая находится в интервале от обычной температуры до 130°C (десольвация), от 134 до 149°C (трансформация) и от 213 до 225°C (разложение).

(1) Уменьшение массы при десольвации по данным анализа DSC и анализа TG показывает, что в состав сольвата входит одна молекула ацетонитрила и одна молекула соединения А. После уменьшения массы кристаллы анализируют методом порошковой рентгенодифракции и получают спектр, идентичный спектру кристаллов соединения А типа III. (2) Результаты анализа кристаллов, полученных путем выдерживания кристаллов соединения А типа III в насыщенных парах ацетонитрила, методом порошковой рентгенодифракции совпадают со спектральными данными, полученными для кристаллов примера 1. Кроме того, (3) кристаллы, из которых тщательным высушиванием полностью удален присоединенный растворитель, анализируют методом газовой хроматографии и обнаруживают ацетонитрил. Далее, (4) для кристаллизации не используют растворители, отличные от ацетонитрила. Результаты, описанные выше и т. п., демонстрируют, что кристаллы, полученные в примере 1, представляют собой ацетонитрильный сольват соединения А (соединение В).

Спектр порошковой рентгенодифракции для полученных кристаллов приведен на фиг. 3. Кристаллы соединения В имеют отличительные пики при 7,3°, 12,6°, 14,7°, 16,5°, 19,2°, 22,3° и 25,8°. В особенности, характеристичными являются пики при 7,3°, 14,7°, 19,2° и 22,3°.

Пример 2

Кристаллы ацетонитрильного сольвата 6-фтор-1-метил-7-[4-(5-метил-2-оксо-1,3-диоксолен-4-ил)метил-1-пиперазинил]-4-оксо-4Н-[1,3]тиазето[3,2-а]хинолин-3-карбоновой кислоты (соединение В)

Соединение А получают в соответствии с описанием патентного документа 1.

Соединение (3,93 г) растворяют при нагревании в 561,5 г ацетонитрила. Раствор постепенно охлаждают, и когда температура раствора достигает 25°C, добавляют 0,449 г соединения В в качестве затравочных кристаллов, чтобы вызвать осаждение кристаллов, в результате чего получают 0,70 г кристаллов соединения В (в пересчете на десольват). Физические данные (результаты анализов DSC и рентгенодифракции) совпадают с данными, полученными для кристаллов примера 1.

Пример 3

Кристаллы 6-фтор-1-метил-7-[4-(5-метил-2-оксо-1,3-диоксолен-4-ил)метил-1-пиперазинил]-4-оксо-4Н-[1,3]тиазето[3,2-а]хинолин-3-карбоновой кислоты типа III (соединение А)

Кристаллы соединения В (9,8 г) сушат в течение 24 часов при 50°C и пониженном давлении (20 мм рт. ст.) с целью десольвации (выход 9,0 г). Кристаллы подвергают анализу DSC и в результате определяют температуру плавления (эндотермический пик), которая находится в интервале от 134 до 149°C (трансформация) и от 213 до 225°C (разложение).

Сравнение результатов анализа DSC для кристаллов, полученных в примере сравнения 1, примере сравнения 2 и примере 3, показало, что кристаллы, полученные в данном примере сравнения, соответствуют кристаллам соединения А типа III.

Спектр порошковой рентгенодифракции для полученных кристаллов приведен на фиг. 4. Кристаллы соединения В имеют отличительные пики при 7,5°, 8,1°, 13,7°, 17,5° и 26,1°. Данный спектр совпадает со спектром рентгенодифракции кристаллов соединения А типа III, приведенном в не патентном документе 1.

5 Экспериментальный пример 1

Влияние концентрации сверхнасыщения на кристаллизацию

Заданное количество соединения А растворяют в заданном количестве ацетонитрила, кристаллизацию проводят при разных концентрациях сверхнасыщения и полученные кристаллы анализируют с помощью порошкового рентгенодифрактометра. Результаты
10 приведены в таблице 1.

Таблица 1					
Концентрация питания (С)	Затравочные кристаллы	Температура во время спонтанного образования центров кристаллизации или добавления затравочных кристаллов (°С)	Растворимость во время спонтанного образования центров кристаллизации или добавления затравочных кристаллов (Сs)	Концентрация сверхнасыщения (Сх)	Вид осажденных кристаллов
2,14	Отсут.	25	0,29	1,85	В+I
2,44	Отсут.	25	0,29	2,15	В
2,40	Отсут.	17	0,19	2,21	В
2,40	Отсут.	14,3	0,16	2,24	В
2,68	Отсут.	27	0,32	2,36	В
3,66	Отсут.	0	0,07	3,59	II
2,32	III	50	1,00	1,32	В+I
1,80	III	25	0,29	1,51	В+I
1,89	III	25	0,29	1,60	В
2,00	III	25	0,29	1,71	В
2,14	III	25	0,29	1,85	В
2,21	III	25	0,29	1,92	В
2,39	III	30	0,38	2,01	В
2,41	III	25	0,29	2,12	В
2,68	III	25	0,29	2,39	В
2,73	III	25	0,29	2,44	В
2,36	В	70	2,36	0,00	В+I
0,70	В	25	0,29	0,41	В
2,36	В	65	1,92	0,44	В
1,34	В	45	0,79	0,55	В
1,07	В	30	0,38	0,69	В
1,61	В	45	0,79	0,82	В
1,25	В	25	0,29	0,96	В
1,43	В	30	0,38	1,05	В
2,36	В	55	1,25	1,11	В
1,52	В	25	0,29	1,23	В
1,75	В	30	0,38	1,37	В
1,75	В	25	0,29	1,46	В
2,36	В	45	0,79	1,57	В
1,96	В	25	0,29	1,67	В
2,10	В	30	0,38	1,72	В
2,14	В	25	0,29	1,85	В
2,36	В	30	0,38	1,98	В
2,36	В	25	0,29	2,07	В
2,41	В	25	0,29	2,12	В

45 В таблице 1 I обозначает кристаллы соединения А типа I, II обозначает кристаллы соединения А типа II, III обозначает кристаллы соединения А типа III, а В обозначает кристаллы соединения В.

Как показано в таблице 1, кристаллы соединения А типа III не получают путем кристаллизации со спонтанным образованием центров кристаллизации или даже с добавлением кристаллов соединения А типа III в качестве затравочных кристаллов. Таким
50 способом получают только кристаллы соединения А типа I и типа II и кристаллы соединения В. Следовательно, было обнаружено, что кристаллы соединения А типа III не могут быть получены непосредственно перекристаллизацией.

Кроме того, если затравочные кристаллы не добавляют, кристаллы соединения В получают, если концентрация сверхнасыщения (г/100 г) во время спонтанного образования центров кристаллизации находится в интервале от 2,15 до 2,36. Однако, если концентрация сверхнасыщения превышает верхнюю границу интервала, наблюдается примесь кристаллов соединения А типа II, а если она ниже нижнего предела интервала, наблюдается примесь кристаллов соединения А типа I.

Кроме того, если добавляют кристаллы соединения В в качестве затравочных кристаллов, то получают кристаллы соединения В, даже если концентрация сверхнасыщения (г/100 г) во время добавления затравочных кристаллов находится в интервале от 0,41 до 2,12. Полагают, что преимущественное осаждение кристаллов соединения В происходит в результате подавления образования других центров кристаллизации (кристаллы соединения А типа I) вследствие добавления затравочных кристаллов.

Экспериментальный пример 2

Десольват кристаллов соединения В

Кристаллы соединения В подвергают десольвации путем сушки при 80°C в течение 24 часов при пониженном давлении и полученные кристаллы анализируют с помощью порошкового рентгенодифрактометра. Физические характеристики полученных кристаллов совпадают с характеристиками кристаллов, полученных в примере 3. Следовательно, было обнаружено, что кристаллы соединения А типа III можно получить путем десольвации кристаллов соединения В.

Экспериментальный пример 3

Подбор растворителя для кристаллизации

(1) Путем добавления 3 мл растворителя к 50 мг соединения А определяют, растворяется соединение А в данном растворителе или нет.

(2) Чтобы исследовать стабильность соединения А в растворителе, к соединению А добавляют 2-кратный объем (объем растворителя (мл)/масса растворенного вещества (г)) растворителя, смесь держат 1000 минут при 50°C и затем исследуют стабильность соединения методом высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Результаты описанных выше исследований (1) приведены в колонке *1 таблицы 2, а результаты описанных выше исследований (2) приведены в колонке *2 таблицы 2.

Таблица 2		
Растворитель	Растворимость (*1)	Химическая стабильность (*2)
ацетонитрил	о	
петролейный эфир	х	-
лигроин	х	-
гексан	х	-
бензол	х	-
гептан	х	-
метилциклогексан	х	-
толуол	х	-
килол	х	-
п-цимол	х	-
четырехлористый углерод	х	-
хлороформ	х	-
трихлорэтилен	х	-
тетрахлорэтилен	х	-
диизопропиловый эфир	х	-
тетрагидрофуран	х	-
диоксан	х	-
дибутиловый эфир	х	-
дифениловый эфир	х	-
этилацетат	х	-
метилацетат	х	-
изопропилацетат	х	-
ацетон	х	-
метилэтилкетон	х	-

этанол	x	-
метанол	x	x
2-пропанол	x	-
изобутиловый спирт	x	-
1-бутанол	x	-
глицерин	x	-
крезол	x	-
формамид	x	-
пиридин	△ -	-
нитрометан	△ -	-
хлорацетонитрил	△ -	-
N,N-диметилформамид	△ -	-
муравьиная кислота	△ x	-
уксусная кислота	△ x	-
анилин	△ x	-
2-этоксиэтанол	o x	-
фенол	o x	-
уксусный ангидрид	o x	-

В колонке *1 таблицы 2 "o", в случае, если растворитель имеет точку кипения 130°C или выше, соответствует растворителю, в котором соединение А растворяется при 130°C, а в случае, если растворитель имеет точку кипения 130°C или ниже, соответствует растворителю, в котором соединение А растворяется при температуре кипения (растворители, которые считаются подходящими для кристаллизации), "△" соответствует растворителю, в котором соединение А растворяется при обычной температуре (растворители, которые можно использовать для кристаллизации), а "x", в случае, если растворитель имеет точку кипения 130°C или выше, соответствует растворителю, в котором соединение А не растворяется при 130°C, а в случае, если растворитель имеет точку кипения 130°C или ниже, соответствует растворителю, в котором соединение А не растворяется при температуре кипения (растворители, которые не являются подходящими для кристаллизации). Кроме того, в колонке *2 таблицы 2 "o" означает, что отсутствуют пики, не свойственные соединению А (продукт деградации отсутствует), "x" означает, что присутствует пик, отличный от пиков соединения А (присутствует продукт деградации), а "-" означает, что тестирование не проводилось.

Как показано в колонке *1 таблицы 2, для кристаллизации соединения В кроме ацетонитрила можно использовать еще 7 растворителей, а именно пиридин, нитрометан, хлорацетонитрил, N,N-диметилформамид, муравьиную кислоту, уксусную кислоту и анилин. Однако в 3 видах растворителей, а именно в муравьиной кислоте, уксусной кислоте и анилине, присутствует продукт разложения соединения А, следовательно, 3 вышеуказанных вида растворителей не подходят для кристаллизации.

Соответственно, используют другие 4 вида растворителей, при этом заданное количество соединения А добавляют к заданному количеству растворителя, растворяют, повышая температуру до 78°C или выше и смесь охлаждают до 25°C. Осажденные кристаллы отфильтровывают и анализируют с помощью порошкового рентгенодифрактометра. Результаты приведены в таблице 3.

Растворитель	Подаваемое количество		Вид кристаллов
	Количество растворенного вещества (г)	Количество растворителя (мл)	
пиридин	4	67	I
нитрометан	3	50	II
хлорацетонитрил	1	5	I
N,N-диметилформамид	6	50	I

В таблице 3 I обозначает кристаллы соединения А типа I, II обозначает кристаллы соединения А типа II.

Как показано в таблице 3, при использовании 4 исследуемых видов растворителей

нельзя получить кристаллы, отличные от кристаллов соединения А типа I и типа II.

Экспериментальный пример 4

Исследование опосредованной растворителем трансформации

Кристаллы соединения В добавляют к ацетонитрилу в количестве, которое не меньше, чем количество, необходимое для получения концентрации сверхнасыщения при заданной температуре (в состоянии, когда не все добавленные кристаллы растворяются и некоторое количество кристаллов находится в нерастворенном виде), перемешивают 30 минут, после чего кристаллы отфильтровывают и анализируют с помощью порошкового рентгенодифрактометра. Результаты приведены в таблице 4.

10

температура (°C)	Вид кристалла
25	Не изменился
40	Не изменился
55	Не изменился
67	Не изменился
80	Примесь кристаллов соединения А типа I

15

Как показано в таблице 4, было обнаружено, что при 67°C или ниже трансформация кристаллов соединения В в другие кристаллы не наблюдается, однако при 80°C часть кристаллов соединения В трансформируется в кристаллы соединения А типа I.

20

Следовательно, считается, что предпочтительно выбирать такие условия кристаллизации, при которых кристаллы соединения В не оставляют в ацетонитриле при температуре 70°C или выше, насколько это возможно.

Промышленное применение

Кристаллы соединения В в соответствии с настоящим изобретением представляют собой важное промежуточное соединение для получения кристаллов соединения А типа III. Используя кристаллы соединения В можно преимущественно получать кристаллы соединения А типа III.

25

Кроме того, кристаллы соединения В можно получить путем регуляции концентрации сверхнасыщения, следовательно, способ получения данного соединения представляет собой превосходный способ получения больших количеств лекарственного вещества (т.е. кристаллов соединения А типа III) высокого качества.

30

Формула изобретения

35

1. Кристалл ацетонитрильного сольвата 6-фтор-1-метил-7-[4-(5-метил-2-оксо-1,3-диоксолен-4-ил)-метил-1-пиперазинил]-4-оксо-4Н-[1,3]тиазето[3,2-а]хинолин-3-карбоновой кислоты, имеющий пики дифракции, по меньшей мере, при 7,3°, 14,7°, 19,2° и 22,3° в спектре порошковой рентгенодифракции.

2. Кристалл по п.1, имеющий пики дифракции, по меньшей мере, при 7,3°, 12,6°, 14,7°, 16,5°, 19,2°, 22,3° и 25,8° в спектре порошковой рентгенодифракции.

40

3. Способ получения кристалла ацетонитрильного сольвата 6-фтор-1-метил-7-[4-(5-метил-2-оксо-1,3-диоксолен-4-ил)метил-1-пиперазинил]-4-оксо-4Н-[1,3]тиазето[3,2-а]хинолин-3-карбоновой кислоты, отличающийся тем, что кристаллизацию проводят из ацетонитрильного раствора 6-фтор-1-метил-7-[4-(5-метил-2-оксо-1,3-диоксолен-4-ил)метил-1-пиперазинил]-4-оксо-4Н-[1,3]тиазето[3,2-а]хинолин-3-карбоновой кислоты, поддерживая концентрацию сверхнасыщения (г/100 г) в интервале от 2,15 до 2,36 во время спонтанного образования центров кристаллизации.

45

4. Способ получения кристалла ацетонитрильного сольвата 6-фтор-1-метил-7-[4-(5-метил-2-оксо-1,3-диоксолен-4-ил)метил-1-пиперазинил]-4-оксо-4Н-[1,3]тиазето[3,2-а]хинолин-3-карбоновой кислоты, отличающийся тем, что кристаллизацию проводят из ацетонитрильного раствора 6-фтор-1-метил-7-[4-(5-метил-2-оксо-1,3-диоксолен-4-ил)метил-1-пиперазинил]-4-оксо-4Н-[1,3]тиазето[3,2-а]хинолин-3-карбоновой кислоты, поддерживая концентрацию сверхнасыщения (г/100 г) в интервале от 0,41 до 2,36 во время добавления затравочных кристаллов.

50

5. Способ по п.4, где температура раствора во время добавления затравочных кристаллов составляет 70°C или ниже.

6. Способ получения кристалла 6-фтор-1-метил-7-[4-(5-метил-2-оксо-1,3-диоксолен-4-ил)метил-1-пиперазинил]-4-оксо-4Н-[1,3]тиазето[3,2-а]хинолин-3-карбоновой кислоты типа III, отличающийся тем, что проводят десольвацию кристаллов ацетонитрильного сольвата 6-фтор-1-метил-7-[4-(5-метил-2-оксо-1,3-диоксолен-4-ил)метил-1-пиперазинил]-4-оксо-4Н-[1,3]тиазето[3,2-а]хинолин-3-карбоновой кислоты.

10

15

20

25

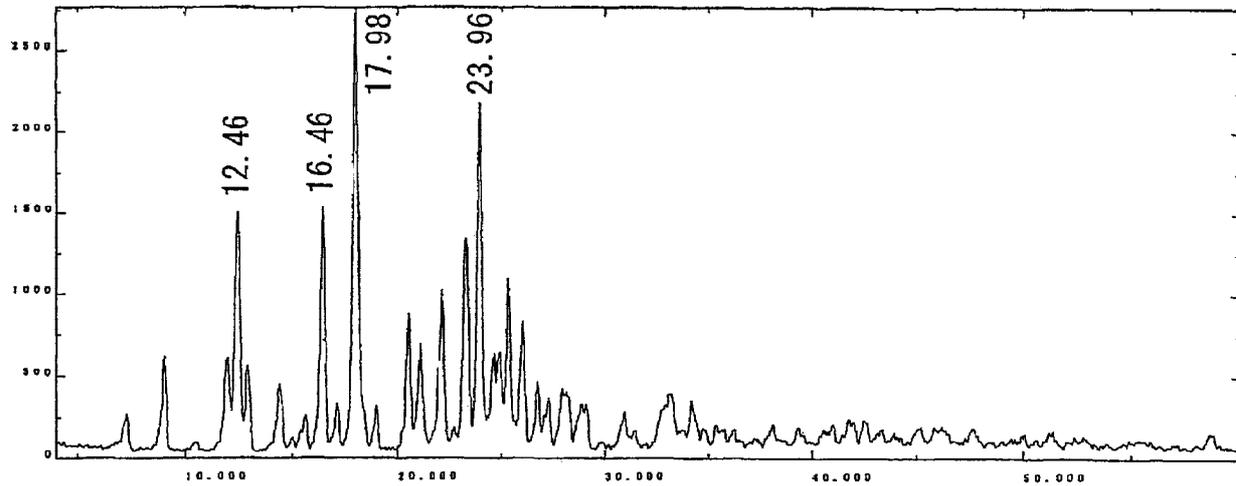
30

35

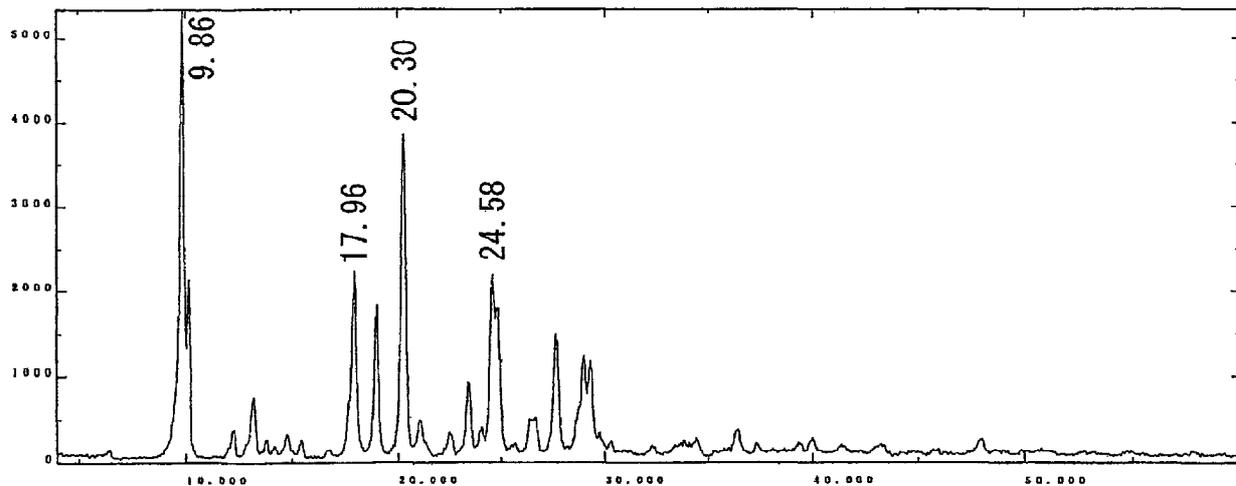
40

45

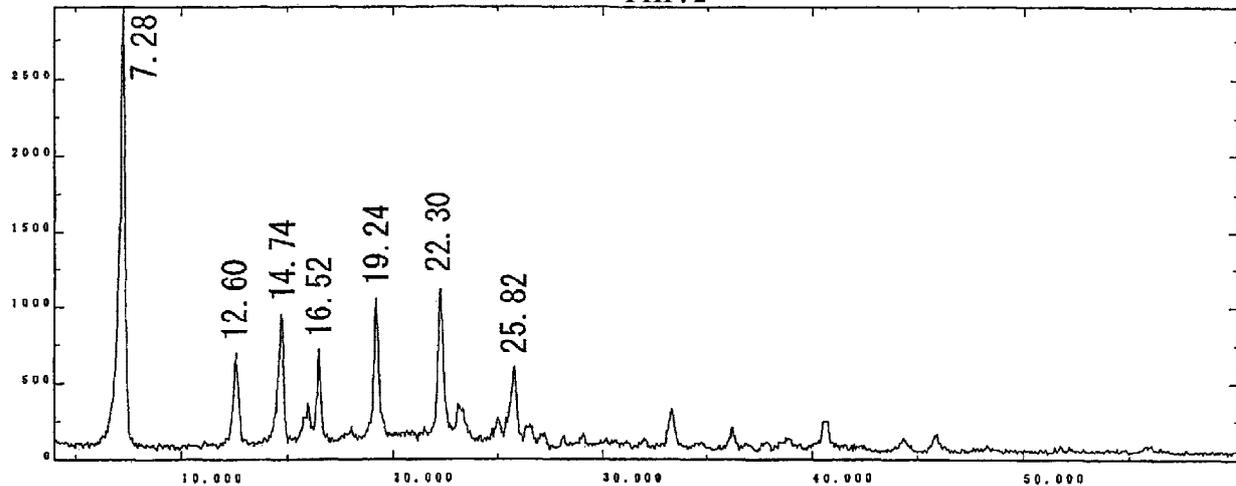
50



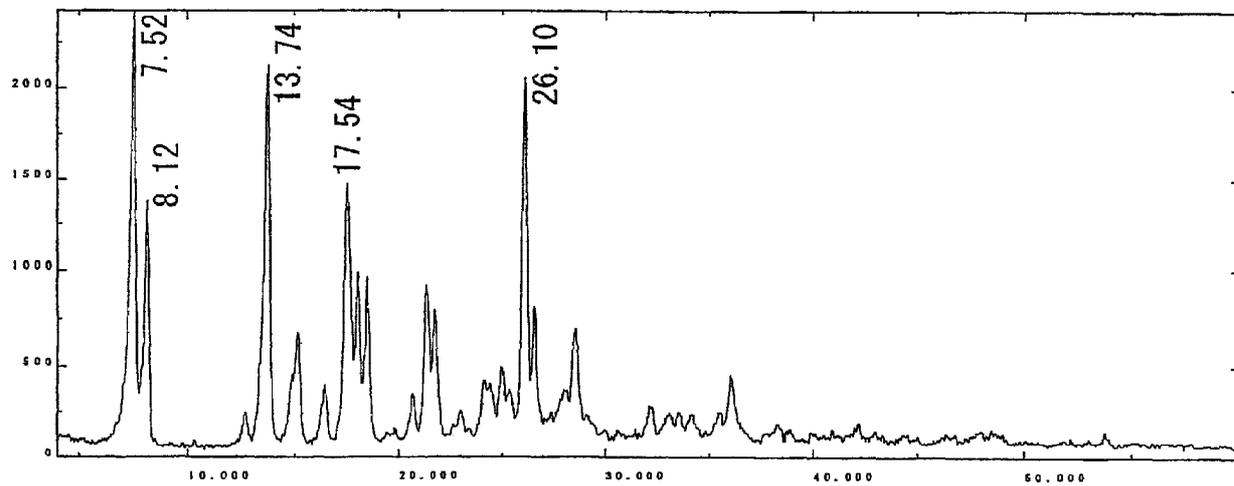
ФИГ. 1



ФИГ. 2



ФИГ. 3



ФИГ. 4