



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201210595 A1

(43)公開日：中華民國 101 (2012) 年 03 月 16 日

(21)申請案號：100127856

(22)申請日：中華民國 100 (2011) 年 08 月 05 日

(51)Int. Cl. : *A61K31/47 (2006.01)*

A61P31/04 (2006.01)

(30)優先權：2010/08/06 日本

2010-177253

(71)申請人：第一三共股份有限公司 (日本) DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED (JP)
日本

(72)發明人：小野誠 ONO, MAKOTO (JP)

(74)代理人：何金塗；丁國隆

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：7 項 圖式數：19 共 33 頁

(54)名稱

抗菌化合物之結晶

A CRYSTAL OF ANTIBACTERIAL COMPOUND

(57)摘要

本發明之課題在於提供一種顯示廣泛的優良抗菌作用，且具備優良的安全性之有用於作為感染性疾病的治療及/或預防藥的化合物的鹽及其結晶。解決手段為：提供作為 7-[(1R,5S)-1-胺基-5-氟-3-氮雜雙環[3.3.0]辛烷-3-基]-6-氟-1-[(1R,2S)-2-氟環丙烷-1-基]-1,4-二氫-8-甲基-4-酮基喹啉-3-羧酸的新穎鹽形態及其結晶之鹽酸鹽及其結晶。



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201210595 A1

(43)公開日：中華民國 101 (2012) 年 03 月 16 日

(21)申請案號：100127856

(22)申請日：中華民國 100 (2011) 年 08 月 05 日

(51)Int. Cl. : *A61K31/47 (2006.01)*

A61P31/04 (2006.01)

(30)優先權：2010/08/06 日本

2010-177253

(71)申請人：第一三共股份有限公司 (日本) DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED (JP)
日本

(72)發明人：小野誠 ONO, MAKOTO (JP)

(74)代理人：何金塗；丁國隆

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：7 項 圖式數：19 共 33 頁

(54)名稱

抗菌化合物之結晶

A CRYSTAL OF ANTIBACTERIAL COMPOUND

(57)摘要

本發明之課題在於提供一種顯示廣泛的優良抗菌作用，且具備優良的安全性之有用於作為感染性疾病的治療及/或預防藥的化合物的鹽及其結晶。解決手段為：提供作為 7-[(1R,5S)-1-胺基-5-氟-3-氮雜雙環[3.3.0]辛烷-3-基]-6-氟-1-[(1R,2S)-2-氟環丙烷-1-基]-1,4-二氫-8-甲基-4-酮基喹啉-3-羧酸的新穎鹽形態及其結晶之鹽酸鹽及其結晶。

六、發明說明：

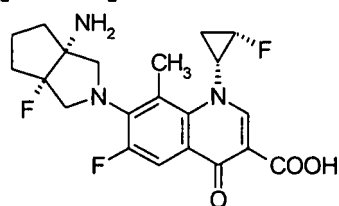
【發明所屬之技術領域】

本發明係有關一種對包含耐性菌的廣泛細菌顯示優良的抗菌作用，且具備安全性之有用於作為感染性疾病的治療及/或預防藥的化合物的鹽及其結晶。

【先前技術】

已知以下述結構式

[化 1]



表示的化合物 7-[(1R,5S)-1-胺基-5-氟-3-氮雜雙環[3.3.0]辛烷-3-基]-6-氟-1-[(1R,2S)-2-氟環丙烷-1-基]-1,4-二氫-8-甲基-4-酮基喹啉-3-羧酸(以下稱為化合物A)除了對含有喹啉酮(quinolone)抗性的多重藥物抗性肺炎球菌等耐性革蘭氏陽性球菌、以及革蘭氏陽性菌至革藍氏陰性菌顯示出廣泛且強力的抗菌力以外，其顯現向來已知作為本系統抗菌劑之副作用的痙攣誘發作用或光毒性(光線過敏症)、甚或臨床上最近所報導的心毒性(QT延長)、血糖值異常及延遲型藥疹等副作用的可能性亦低、安全性亦優良，而且經口吸收性、臟器轉移性同樣優異，而可望作為優良的抗菌劑(專利文獻 1)。

[先前技術文獻]

[專利文獻]

[專利文獻 1]國際公開第 2008/082009 號小冊

【發明內容】

[發明所欲解決之課題]

冀求開發可理想作為醫藥品原體(活性成分)之化合物 A 的新穎形態。

[用以解決課題之手段]

本發明者等人為尋求化合物 A 的新穎形態，而對作為酸加成鹽的各種有機酸鹽及無機酸鹽等進行研討，結果發現鹽酸鹽、氫溴酸鹽、硫酸鹽、對甲苯磺酸鹽等作為醫藥原體時性能優異。其後並確認：作為化合物 A 的醫藥品技術產物，最佳者為吸脫濕性、溶解性、結晶穩定性及化學穩定性方面呈優良特性的單鹽酸鹽二水合物，終至完成本發明。

即，本發明係有關：

[1] 一種 7-[(1R,5S)-1-胺基-5-氟-3-氮雜雙環[3.3.0]辛烷-3-基]-6-氟-1-[(1R,2S)-2-氟環丙烷-1-基]-1,4-二氫-8-甲基-4-酮基喹啉-3-羧酸單鹽酸鹽；

[2] 一種 7-[(1R,5S)-1-胺基-5-氟-3-氮雜雙環[3.3.0]辛烷-3-基]-6-氟-1-[(1R,2S)-2-氟環丙烷-1-基]-1,4-二氫-8-甲基-4-酮基喹啉-3-羧酸單鹽酸鹽二水合物；

[3] 如[2]之化合物，其係為結晶；

[4] 如[3]之化合物，其係為在粉末 X 光繞射中的繞射角(2 θ)為 5.3、7.9、10.6、13.3、21.1、23.0、25.1、27.6($^{\circ}$)具有特徵峰的結晶；

[5] 一種醫藥，其係以如[1]至[4]中任一項之化合物為有效成分；

[6] 一種感染症治療藥，其係以如[1]至[4]中任一項之化合物為有效成分；

[7] 一種抗菌藥，其係以如[1]至[4]中任一項之化合物為有效成分；

[8] 一種感染症的治療及/或預防方法，其特徵為投予[1]至[4]中任一項之化合物。

本說明書中「結晶」係指其內部構造在三維中，組成原子(或其團簇)以規則的重複單位所形成的固體，係與不具有此種規則的內部構造的無定形固體區分。

本說明書中「鹽」係指：只要未特別記載，則溶劑合物形態，例如水合物形態的鹽亦包含在內。

本說明書中「含水溶劑」係指混合有水與水以外之溶劑者，可例舉如水與乙醇、水與2-丙醇的混合物。有時係將水與乙醇的混合溶劑稱為「含水乙醇」，而將水與2-丙醇的混合溶劑稱為「含水2-丙醇」。

本說明書中關於「%含水溶劑」所使用的「%」係表示水與水以外之溶劑的混合溶劑中水的比例，例如水的比例為20%的含水乙醇有時係稱為「20%含水乙醇」。

化合物A可由專利文獻1所記載的方法或以其為基準的方法來製造。

作為本發明之鹽的酸加成鹽可由例如對化合物A添加等莫耳的酸，並視需求混合、使用適當溶劑等來製得。

更且，本發明之鹽的結晶可由例如使鹽酸鹽溶於適當的溶劑中，並進行pH的調整、溶液的濃縮、溫度的調整等，再引導該鹽至過飽和狀態使之析出來製造。

結晶的析出可於反應容器中自然地開始進行，但亦可藉由施予晶種的接種、超音波刺激、摩擦反應器表面等機械刺激來使其開始進行或促進之。

作為用以使化合物 A 的鹽的結晶發生結晶的溫度，較佳為 $0^{\circ}\text{C}\sim 40^{\circ}\text{C}$ ，更佳為 $10^{\circ}\text{C}\sim 20^{\circ}\text{C}$ 。

所析出之結晶可由例如過濾、離心分離或梯度法來分離。分離的結晶可視需求以適當的溶劑清洗之。

清洗所提取之鹽的溶劑可例舉如水、乙醇、2-丙醇、丙酮、乙酸乙酯、甲苯、乙腈、乙酸甲酯或醚類，較佳為可例舉乙醇或 2-丙醇。

所得之結晶可由再結晶或漿液精製來提高其純度及品質。

本發明之鹽的再結晶可由有機合成化學領域中一般使用的方法來達成。具體而言，本發明化合物的酸加成鹽的再結晶所使用的溶劑可例舉如水、甲醇、乙醇、丙醇、2-丙醇、丙酮、含水甲醇、含水乙醇、含水丙醇、含水 2-丙醇、含水丙酮或含水乙腈，較佳為可例舉含水甲醇、含水乙醇、含水 2-丙醇、含水丙酮或含水乙腈。

漿液精製係指使化合物的結晶懸浮於適當的溶劑中並予以攪拌後，將結晶再次分離之操作。本發明化合物 A 的鹽等的結晶在漿液精製所使用的溶劑可例舉如水、甲醇、乙醇、丙醇、2-丙醇、乙腈、二氯甲烷、甲苯、乙酸甲酯、乙酸乙酯、戊烷、四氫呋喃、N,N-二甲基甲醯胺、水、己烷、二異丙醚、醚類、含水乙醇、含水丙醇、含水 2-丙醇或含水丙酮，較佳為可例舉水、甲醇、

乙醇、2-丙醇、丙酮、乙腈、乙酸乙酯、戊烷、含水乙醇、含水 2-丙醇、含水丙酮。

分離的結晶可於一般 $10^{\circ}\text{C}\sim 100^{\circ}\text{C}$ 的溫度下，較佳為 $30^{\circ}\text{C}\sim 50^{\circ}\text{C}$ 的溫度下乾燥至重量略為一定。結晶的乾燥可視需求在如氧化矽凝膠或無水氯化鈣之乾燥劑的存在下實施，亦可於減壓下進行。

乾燥後之結晶可於一般 $10^{\circ}\text{C}\sim 30^{\circ}\text{C}$ 的溫度、 $20\%\sim 90\%$ 的相對濕度下，較佳為 $20^{\circ}\text{C}\sim 30^{\circ}\text{C}$ 的溫度、 $50\%\sim 80\%$ 的相對濕度下吸濕至重量略為一定來進行調濕。

以下對各種化合物 A 的酸加成鹽進行敘述。

化合物 A 的鹽酸鹽宜為單鹽酸鹽並存在單水合物及二水合物。是否可製得任一種水合物，或者於再結晶或漿液精製中是否可使用任一種水合物作為原料，係因當時所使用之溶劑的種類、含水率、處理溫度而改變。作為任一種水合物是否生成的趨勢，茲認為含水率愈高愈有利於二水合物的生成，又溫度愈低亦愈有利於二水合物的生成。

例如，對化合物 A 的單鹽酸鹽二水合物在含水 2-丙醇中進行處理時，透過將含有 7.5% 以上的水的 2-丙醇作為溶劑使用，處理溫度只要為 5°C 以上即可製得二水合物。又，只要將處理溫度設為 5°C ，且只要為 2.5% 以上的含水 2-丙醇便可製得二水合物。

另一方面，當使用化合物 A 的單鹽酸鹽單水合物進行處理之際，只要為含水率 5% 以下的 2-丙醇，則將處理溫度設為 35°C 以下即可製得單水合物。然而，當使用單

水合物時，使用含水率 10% 以上的 2-丙醇時所製得的仍為二水合物，若為含水率 7.5% 的 2-丙醇時，則將處理溫度設為 20℃ 以上可製得單水合物，惟處理溫度 5℃ 下係製得二水合物。

化合物 A 的單鹽酸鹽二水合物對水、日本藥局方溶出試驗液第 1 液、日本藥局方溶出試驗液第 2 液、空腹時人工腸液 (FaSSIF) 及飽食時人工腸液 (FeSSIF) 皆顯示出 2mg/mL 以上的溶解度，可知其溶解性優良。

又，即便在溫度 60℃、濕度 0% 或溫度 40℃、濕度 75% 的各條件下保存 2 週時，類似物質的增加率仍分別為 0.02%、0.01% 而甚低，可確認其保存穩定性亦優良。

關於吸脫濕性，其重量變化亦為約 2% 以下，更且吸脫圖形亦良好地呈一致，由此點而言亦可確認其具有優良的特性 (第 3 圖)。此外，化合物 A 的單鹽酸鹽二水合物在粉末 X 光繞射中的繞射角 (2θ) 為 5.3、7.9、10.6、13.3、21.1、23.0、25.1、27.6(°) 具有特徵峰 (第 2 圖)。

化合物 A 之單鹽酸鹽單水合物可在含水率低於二水合物時的溶劑中，以調製或精製來製得。單鹽酸鹽單水合物在吸脫濕性方面為重量變化約 1% 以下的特性，更且吸脫濕圖形亦大致相同，可確認其具有優良的特性 (第 6 圖)。此外，化合物 A 的單鹽酸鹽單水合物在粉末 X 光繞射中的繞射角 (2θ) 為 11.3、14.0、20.1、21.4、22.8、24.0、26.0、26.6(°) 具有特徵峰 (第 5 圖)。

化合物 A 之氫溴酸鹽可與鹽酸鹽同樣地調製。可知氫溴酸鹽中存在兩種結晶。其中一種在粉末 X 光繞射中

的繞射角(2θ)為 13.8、14.3、20.2、22.6、25.2、26.5、30.0、31.0($^{\circ}$)具有特徵峰(第 8 圖)。另一種則在粉末 X 光繞射中的繞射角(2θ)為 16.1、19.5、23.7、24.6、24.8、25.5、30.9、35.2($^{\circ}$)具有特徵峰(第 10 圖)。由熱分析的結果可預測：因前者之結晶的重量變化高達 8.1%而為二水合物，後者則為單水合物。

可知化合物 A 之硫酸鹽具有吸脫濕優良的特性，吸濕、脫濕圖形良好地呈一致以外，重量變化亦為約 2%以下(第 13 圖)。其在粉末 X 光繞射中的繞射角(2θ)為 12.3、14.6、18.6、21.7、22.9、24.6、26.1、27.7($^{\circ}$)具有特徵峰(第 12 圖)。

化合物 A 之對甲苯磺酸鹽在粉末 X 光繞射中的繞射角(2θ)為 8.0、8.6、18.5、21.5、22.2、25.2、25.8、27.4($^{\circ}$)具有特徵峰(第 15 圖)。

對於作為游離體(free body)的化合物 A，可知其存在兩種結晶。其中一種在粉末 X 光繞射中的繞射角(2θ)為 7.6、11.0、14.9、16.9、18.3、26.1、26.4、26.9($^{\circ}$)具有特徵峰(第 17 圖)，另一種則在粉末 X 光繞射中的繞射角(2θ)為 9.4、14.1、14.9、18.9、20.7、23.1、25.0、25.8($^{\circ}$)具有特徵峰(第 19 圖)。

本發明之鹽及/或結晶由於具有強抗菌作用，因此可作為人類、動物及魚類用之醫藥，或農藥、食品的保存劑來使用。將本案發明之化合物用作人體用之醫藥時，投予量為成人每日 50mg~1g，較佳為 100~500mg。又，作為動物用時之投予量係因投予目的、對象動物的大小

、所感染之病原菌的種類、程度而異，惟一般而言按動物體重每 1kg 一日量為 1~200mg，較佳為 5~100mg。該一日量可分為一日一次或二至四次來投予。此外，一日量亦可視需求而超過上述的量。

本案發明之鹽及/或結晶對造成各種感染症之原因的廣泛微生物類呈活性，可治療、預防或減少由此等病原體所引起的疾病。作為本案發明之化合物可有效作用的細菌類或類細菌類微生物類，係可例舉葡萄球菌屬、化膿鏈球菌、溶血性鏈球菌、腸球菌、肺炎球菌、消化鏈球菌屬、淋菌、大腸菌、檸檬酸桿菌屬、志賀氏桿菌屬、肺炎桿菌、腸桿菌屬、鋸桿菌屬、變形桿菌屬、綠膿桿菌、流感嗜血桿菌、不動菌屬、曲狀桿菌屬、沙眼披衣菌等。

由此等病原體所引起的疾病可例舉毛囊炎、癰、潰瘍、丹毒、蜂窩性組織炎、淋巴管(節)炎、膿性指頭炎、皮下膿瘍、汗腺炎、集簇性座瘡、感染性粉瘤、肛門周圍膿瘍、乳腺炎、外傷/熱傷/手術創傷等表在性二次感染、咽喉炎、急性支氣管炎、扁桃腺炎、慢性支氣管炎、支氣管擴張症、瀰漫性泛細支氣管炎、慢性呼吸疾病的二次感染、肺炎、腎盂腎炎、膀胱炎、前列腺炎、副睪丸炎、淋菌性尿道炎、非淋菌性尿道炎、膽囊炎、膽管炎、細菌性赤痢、腸炎、子宮附屬器官炎、子宮內感染、巴氏腺炎、眼瞼炎、麥粒腫、淚囊炎、瞼板腺炎、角膜潰瘍、中耳炎、副鼻腔炎、牙周組織炎、牙冠周圍炎、上頷腺炎、腹膜炎、心內膜炎、敗血症、腦膜炎、皮膚感染症等。

更且，作為本案發明之鹽及/或結晶可有效作用的耐酸菌類，係可例舉結核菌群(結核分枝桿菌、牛分枝桿菌、非洲分枝桿菌)、非定型耐酸菌群(非結核分枝桿菌、海洋分枝桿菌、癰癰分枝桿菌、鳥分枝桿菌、胞內結核分枝桿菌、蟾分枝桿菌、偶發分枝桿菌、龜分枝桿菌)等。由此等病原體所引起的耐酸菌感染症根據其起因菌別，可大致分為結核症、非定型耐酸菌症、癩瘋病之三大類。結核菌感染症除出現於肺之外，亦出現於胸腔、氣管/支氣管、淋巴節、全身播種型、骨關節、腦膜/腦、消化器官(腸/肝臟)、皮膚、乳腺、眼、中耳/咽頭、尿路、男性性器、女性性器等。非定型耐酸菌症(非結核性耐酸菌症)的主要感染臟器為肺，其他則可例舉局部淋巴節、皮膚軟部組織、骨關節、全身播種型等。

又，其對造成動物之感染症原因的各種微生物，例如大腸菌屬、沙氏桿菌屬、巴氏桿菌屬、嗜血桿菌屬、包台拉菌屬、葡萄球菌屬、黴漿菌屬等可有效作用。作為具體疾病名之例示，可舉出如下：在鳥類為大腸菌症、雛白痢、雞副傷寒、家禽霍亂、傳染性鼻傷風、葡萄球菌症、黴漿菌屬感染症等，在豬為大腸菌症、沙門桿菌屬症、巴氏桿菌屬症、嗜血桿菌屬感染症、萎縮性鼻炎、滲出性表皮炎、黴漿菌屬感染症等，在牛為大腸菌症、沙氏桿菌屬症、出血性敗血症、黴漿菌屬感染症、牛肺炎、乳房炎等，在狗為大腸菌性敗血症、沙氏桿菌屬感染症、出血性敗血症、子宮蓄膿症、膀胱炎等，而在貓則為滲出性胸膜炎、膀胱炎、慢性鼻炎、嗜血桿菌屬感染症、小貓腹瀉、黴漿菌屬感染症等。

含有本發明之鹽及/或結晶作為有效成分的醫藥較佳為以含有作為有效成分之本發明之鹽及/或結晶與1種或2種以上的製劑用添加物的醫藥組成物之形態來提供。本發明之醫藥的投予形態並未特別限制，可為經口投予或非經口投予。

含有本案發明之鹽及/或結晶的抗菌劑可依投予方法來選擇適當的製劑，並以通常使用的各種製劑的調製法來調製。以本發明化合物為主劑之抗菌性劑的劑型可例舉如錠劑、散劑、顆粒劑、膠囊劑、溶液劑、糖漿劑、酏劑(elixir)、油性或水性之懸浮劑液體等。作為注射劑，可於製劑中使用安定劑、防腐劑、溶液輔助劑等，亦可將亦含有此等製劑的溶液存放於容器中之後，以冷凍乾燥等製成固體製劑來作為使用時調製的製劑。又，可將一次投予量存放於單一容器中，也可將多次投予量存放於同一容器中。作為外用製劑可例舉如溶液劑、懸浮液、乳濁液、軟膏、凝膠、乳脂、洗劑(lotion)、液劑(spray)等。固體製劑亦可與活性化合物共同含有製劑學上容許的添加劑，該添加劑可例舉如填充劑類、結合劑類、崩壞劑類、溶液促進劑類、濕潤劑類、潤滑劑類等。液體製劑可例舉溶液、懸浮液、乳液劑等，惟亦可含有懸浮劑、乳化劑等作為添加劑。

以下表示製劑處方例。

製劑例 1. [膠囊劑]：

化合物 A 單鹽酸鹽二水合物	100.0mg
玉米澱粉	23.0mg

羧甲基纖維素鈣	22.5mg
羥甲基纖維素	3.0mg
硬脂酸鎂	1.5mg
總計	150.0mg

製劑例 2. [溶液製劑]：

化合物 A 單鹽酸鹽二水合物	1~10g
乙酸或氫氧化鈉	0.5~2g
對羥基苯甲酸酯	0.1g
純淨水	87.9~98.4g
總計	100g

[發明之效果]

本發明化合物 A 之鹽，特別是單鹽酸鹽二水合物顯示良好的結晶性，於吸脫濕性、溶解性、結晶穩定性及化學穩定性方面優異，係有用於作為醫藥品原體。

【實施方式】

以下示出實施例來詳細說明本發明，惟本發明並不限於此等。

[實施例]

本實施例中，粉末 X 光繞射測定、熱分析(TG/DTA)測定及元素分析測定係按以下條件來進行。

粉末 X 光繞射測定條件；

射線源：Cu-K α 線，濾光片：Ni，偵測器：二維比例計數器位置靈敏偵測器，管電壓：40kV，管電流：40mA，積算時間：120 秒/框，解析範圍：2 θ =5-40°，裝置：Bruker 公司

熱分析(TG/DTA)測定條件；

昇溫速度：10℃/分，試料容器：鋁製秤盤，基準物質：
空鋁製秤盤，氣體環境：氮氣 200mL/分，試料量：約 5mg
，裝置：SEIKO Instrument, inc. SSC5200 TG/DTA220
元素分析測定條件；

試料量：約 2mg，碳氫氮分析：Yanaco 公司製 CHN
CORDER MT-6 元素微量分析裝置，氯分析：平沼產業公
司製 COM-980win 自動滴定裝置

(參考例)

化合物 A 係依據專利文獻 1 所記載的方法來合成。
(實施例 1)化合物 A 之酸加成鹽的調製、化合物 A 及酸
加成鹽之結晶性的評定

(1)化合物 A 之單鹽酸鹽二水合物的調製

對 7-[(1R,5S)-1-胺基-5-氟-3-氮雜雙環[3.3.0]辛烷
-3-基]-6-氟-1-[(1R,2S)-2-氟環丙烷-1-基]-1,4-二氫-8-甲
基-4-酮基喹啉-3-羧酸(化合物 A)(31.3mg, 0.074mmol)
添加 1mol/L 鹽酸(74μL)，並於室溫下進行減壓乾燥。對
殘留物添加 10%含水 2-丙醇(100μL)，於 60℃下進行加熱
溶解後，於室溫下放置 1 天。過濾回收析出晶體並予以
風乾 1 天，即製得 19.9 mg(回收率：54%)。

元素分析： $C_{21}H_{22}F_3N_3O_3 \cdot HCl \cdot 2H_2O$

理論值：C; 51.07, H; 5.51, N; 8.51, F; 11.54, Cl; 7.18

實測值：C; 50.93, H; 5.40, N; 8.49, F; 11.30, Cl; 7.47

粉末 X 光繞射中的特徵繞射峰： $2\theta = 5.3、7.9、10.6$
、13.3、21.1、23.0、25.1、27.6(°)

(2) 化合物 A 之單鹽酸鹽單水合物的調製

對化合物 A (1001.6mg, 0.746mmol) 添加 5% 含水 2-丙醇 (30mL), 於 60℃ 下進行加熱溶解。於室溫下攪拌 1 天後, 再於 10℃ 下攪拌 6 小時。過濾回收析出晶體並予以風乾 1 天, 即製得 839.3 mg (回收率: 87%)。

元素分析: $C_{21}H_{22}F_3N_3O_3 \cdot HCl \cdot 1H_2O$

理論值: C; 53.00, H; 5.30, N; 8.83, F; 11.98, Cl; 7.45

實測值: C; 53.25, H; 5.43, N; 8.51, F; 11.58, Cl; 7.18

粉末 X 光繞射中的特徵繞射峰: $2\theta = 11.3、14.0、20.1、21.4、22.8、24.0、26.0、26.6(^{\circ})$

(3) 化合物 A 之氫溴酸鹽(單氫溴酸鹽二水合物)的調製:

對化合物 A (15.2mg, 0.036mmol) 添加氫溴酸 (36 μ L; 1mol/L) 並使其乾燥、固化。對殘留物添加 10% 含水 2-丙醇 (100 μ L), 並於 60℃ 下進行加熱溶解。於室溫下放置 1 天後, 過濾回收析出晶體並予以風乾 1 天。

粉末 X 光繞射中的特徵繞射峰: $2\theta = 13.8、14.3、20.2、22.6、25.2、26.5、30.0、31.0(^{\circ})$

(4) 化合物 A 之氫溴酸鹽(單氫溴酸鹽單水合物)的調製:

對化合物 A (20.2mg, 0.048mmol) 添加氫溴酸 (48 μ L; 1mol/L) 並使其乾燥、固化。對殘留物添加 10% 含水 2-丙醇 (750 μ L), 並於 60℃ 下進行加熱溶解。於室溫下放置 5 天後, 過濾回收析出晶體並予以風乾 1 天。

粉末 X 光繞射中的特徵繞射峰: $2\theta = 16.1、19.5、23.7、24.6、24.8、25.5、30.9、35.2(^{\circ})$

(5) 化合物 A 之硫酸鹽的調製：

對化合物 A (20.4mg, 0.049mmol) 添加硫酸 (49 μ L; 1mol/L) 並使其乾燥、固化。對殘留物添加 10% 含水 2-丙醇 (150 μ L)，並於 60 $^{\circ}$ C 下進行加熱溶解。於室溫下放置 7 天後，過濾回收析出晶體並予以風乾 1 天。

粉末 X 光繞射中的特徵繞射峰： $2\theta = 12.3$ 、 14.6 、 18.6 、 21.7 、 22.9 、 24.6 、 26.1 、 $27.7(^{\circ})$

(6) 化合物 A 之對甲苯磺酸鹽的調製：

對化合物 A (20.5mg, 0.049mmol) 添加對甲苯磺酸的乙醇溶液 (49 μ L; 1mol/L) 後，加入 2-丙醇 (150 μ L)，並於 60 $^{\circ}$ C 下進行加熱溶解。於室溫下放置 1 天後，過濾回收析出晶體並予以風乾 1 天。

粉末 X 光繞射中的特徵繞射峰： $2\theta = 8.0$ 、 8.6 、 18.5 、 21.5 、 22.2 、 25.2 、 25.8 、 $27.4(^{\circ})$

(7) 化合物 A 之分離體的結晶 1

依循專利文獻 1 之方法來製得分離體的結晶。

粉末 X 光繞射中的特徵繞射峰： $2\theta = 7.6$ 、 11.0 、 14.9 、 16.9 、 18.3 、 26.1 、 26.4 、 $26.9(^{\circ})$

(8) 化合物 A 之分離體的結晶 2

對化合物 A (15.3mg, 0.036mmol) 添加 20% 含水 2-丙醇 (1000 μ L)，並於 60 $^{\circ}$ C 下進行加熱溶解。於室溫下放置 1 天後，過濾回收析出晶體並予以風乾 1 天。

粉末 X 光繞射中的特徵繞射峰： $2\theta = 9.4$ 、 14.1 、 14.9 、 18.9 、 20.7 、 23.1 、 25.0 、 $25.8(^{\circ})$

化合物 A 的任一分離體、任一鹽酸鹽、任一氫溴酸鹽、硫酸鹽，對甲苯磺酸鹽皆於粉末 X 光繞射中顯示繞射峰，可確認均為結晶性粉末。

(實施例 2)吸脫濕性的評定

將實施例 1 中所調製之各種試料當中的單鹽酸鹽二水合物、單鹽酸鹽單水合物、硫酸鹽置入石英槽內，按以下條件，以微量天平測定吸脫濕行為。

吸脫濕行為測定條件(試料量：約 10mg，測定範圍：10-90%RH，測定溫度：25℃，變動值：0.03%以內，變動時間：10 分，儀器：VTI 公司製大氣壓型自動水蒸氣吸附儀)

結果係示於第 3 圖、第 6 圖、第 13 圖。

化合物 A 的任一鹽酸鹽及硫酸鹽於相對濕度 40%~60%下的重量變化均為 2%以下，皆示出良好的吸脫濕行為。特別是單鹽酸鹽二水合物、硫酸鹽其吸脫濕圖形良好地呈一致，尤其是單鹽酸鹽二水合物顯示該吸水與脫水圖形並無差異，其行為良好。

(實施例 3)溶解性的評定

採用實施例 1 中所調製的單鹽酸鹽二水合物、分離體無水物，如下進行溶解性的評定。對試驗溶液(水、日本藥局方崩壞試驗液第一液(JP1)、日本藥局方崩壞試驗液第二液(JP2))、空腹時人工腸液(FaSSIF)及飽食時人工腸液(FeSSIF)2mL 添加適量的試料，並保溫於 37℃的恆溫水槽中。每隔 5 分鐘以旋渦混合器(vortex mixer)振盪 30 秒，30 分鐘後以膜過濾器(孔徑：0.45μm)濾去上清液

，並以洗析液(eluent)適當予以稀釋後，進行 HPLC 分析並算出濃度。

HPLC 測定條件；

管柱：Waters Symmetry C18 3.5 μ m, 4.6 $\times$ 100mm

管柱溫度：40 $^{\circ}$ C

移動相：50mM KH₂PO₄-K₂HPO₄(pH7.0)/MeCN=8:2

流速：1mL/min

檢測：UV 290nm

結果係示於表 1。

[表 1]

試驗液	濃度(μ g/mL)	
	單鹽酸鹽二水合物	分離體無水物
水	>2000	280
日本藥局方溶出試驗液第 1 液	>2000	>2000
日本藥局方溶出試驗液第 2 液	>2000	352
空腹時人工腸液(FaSSIF)	>2000	319
飽食時人工腸液(FeSSIF)	>2000	>2000

(實施例 4)化學穩定性的評定

於熱分析用鋁製秤盤中秤取實施例 1 中所調製的各種試料各約 2mg，並保存於乾熱(60 $^{\circ}$ C, 0%RH)、濕熱(40 $^{\circ}$ C, 75%RH)之條件下，1 週及 2 週後提取試料並測定重量變化後，將全部量溶於 20mL 的洗析液中，並進行 HPLC 分析。

結果係示於表 2。

[表 2]

保存條件	類似物增加(%)	
	單鹽酸鹽二水合物	分離體無水物
60 $^{\circ}$ C/0 %RH, 2 週	0.02	0.01
40 $^{\circ}$ C/75 %RH, 2 週	0.01	0.01

【圖式簡單說明】

第 1 圖為表示化合物 A 之單鹽酸鹽二水合物的熱分析 (TG/DTA) 的圖。

第 2 圖為表示化合物 A 之單鹽酸鹽二水合物的粉末 X 光繞射的圖。

第 3 圖為表示化合物 A 之單鹽酸鹽二水合物的吸脫濕性的圖。

第 4 圖為表示化合物 A 之單鹽酸鹽單水合物的熱分析 (TG/DTA) 的圖。

第 5 圖為表示化合物 A 之單鹽酸鹽單水合物的粉末 X 光繞射的圖。

第 6 圖為表示化合物 A 之單鹽酸鹽單水合物的吸脫濕性的圖。

第 7 圖為表示化合物 A 之氫溴酸鹽-1 的熱分析 (TG/DTA) 的圖。

第 8 圖為表示化合物 A 之氫溴酸鹽-1 的粉末 X 光繞射的圖。

第 9 圖為表示化合物 A 之氫溴酸鹽-2 的熱分析 (TG/DTA) 的圖。

第 10 圖為表示化合物 A 之氫溴酸鹽-2 的粉末 X 光繞射的圖。

第 11 圖為表示化合物 A 之硫酸鹽的熱分析 (TG/DTA) 的圖。

第 12 圖為表示化合物 A 之硫酸鹽的粉末 X 光繞射的圖。

第 13 圖為表示化合物 A 之硫酸鹽的吸脫濕性的圖。

第 14 圖為表示化合物 A 之對甲苯磺酸鹽的熱分析 (TG/DTA) 的圖。

第 15 圖為表示化合物 A 之對甲苯磺酸鹽的粉末 X 光繞射的圖。

第 16 圖為表示化合物 A 之分離體 -1 的熱分析 (TG/DTA) 的圖。

第 17 圖為表示化合物 A 之分離體 -1 的粉末 X 光繞射的圖。

第 18 圖為表示化合物 A 之分離體 -2 的熱分析 (TG/DTA) 的圖。

第 19 圖為表示化合物 A 之分離體 -2 的粉末 X 光繞射的圖。

【主要元件符號說明】

無。

發明專利說明書

PD1117980(7)

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：100127856

※申請日：100 8 5

※IPC 分類：A61K 31/47 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

A61P 31/04 (2006.01)

抗菌化合物之結晶

A CRYSTAL OF ANTIBACTERIAL COMPOUND

二、中文發明摘要：

本發明之課題在於提供一種顯示廣泛的優良抗菌作用，且具備優良的安全性之有用於作為感染性疾病的治療及/或預防藥的化合物的鹽及其結晶。

解決手段為：提供作為 7-[(1R,5S)-1-胺基-5-氟-3-氮雜雙環[3.3.0]辛烷-3-基]-6-氟-1-[(1R,2S)-2-氟環丙烷-1-基]-1,4-二氫-8-甲基-4-酮基喹啉-3-羧酸的新穎鹽形態及其結晶之鹽酸鹽及其結晶。

三、英文發明摘要：

The subject of present invention is to provide a compound showing broad and excellent antibacterial effect and having excellent safety useful for the treatment and/or prevention of infection diseases, and crystal thereof.

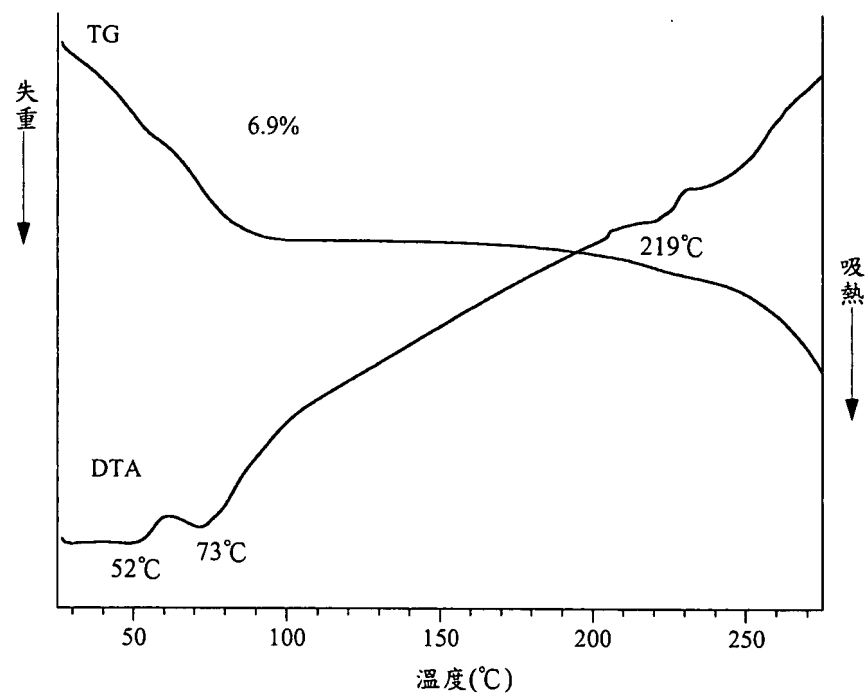
The solution mean is to provide a hydrochloride and crystal thereof as being a novel salt form of 7-[(1R,5S)-1-amino-5-fluoro-3-azabicyclo[3.3.0]octan-3-yl]-6-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorocyclopropan-1-yl]-1,4-dihydro-8-methyl-4-oxoquinoline-3-carboxylic acid and crystal thereof.

七、申請專利範圍：

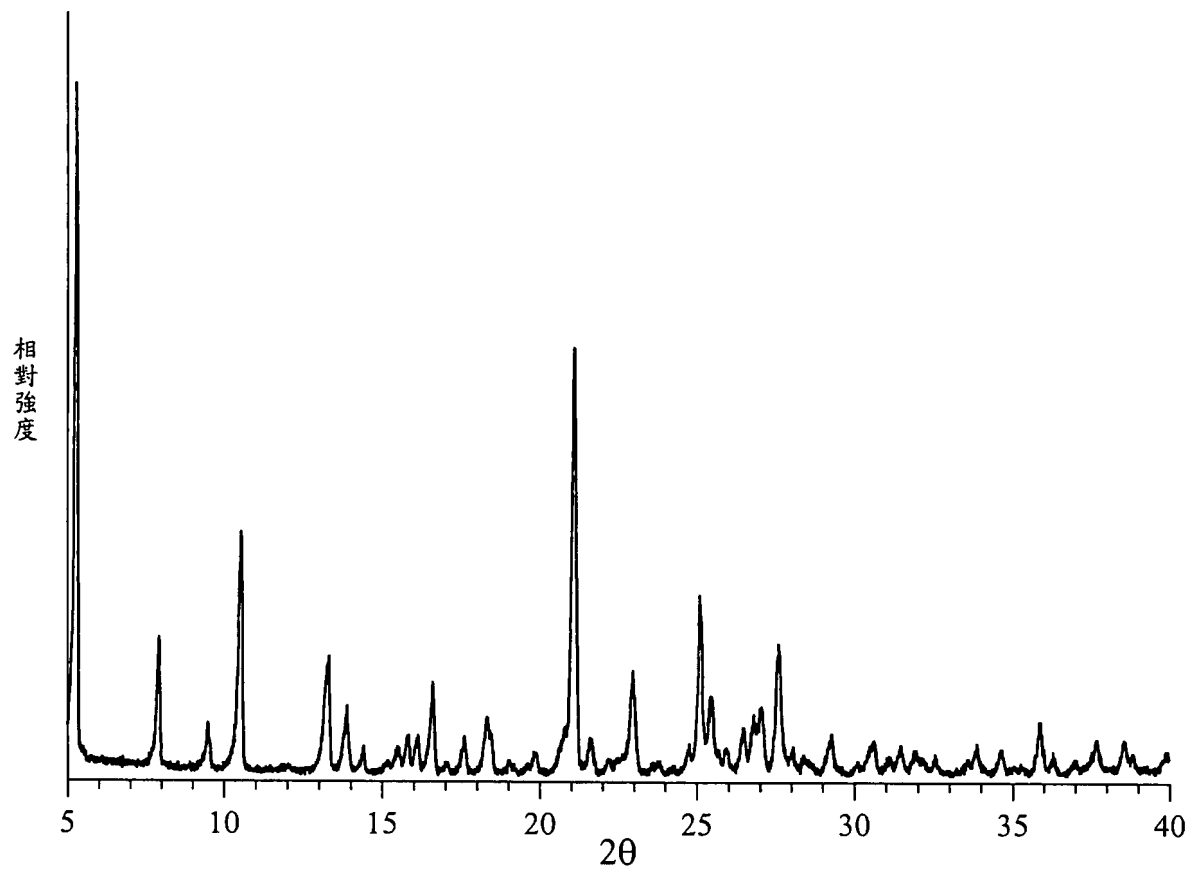
1. 一種 7-[(1R,5S)-1-胺基-5-氟-3-氮雜雙環[3.3.0]辛烷-3-基]-6-氟-1-[(1R,2S)-2-氟環丙烷]-1,4-二氫-8-甲基-4-酮基喹啉-3-羧酸單鹽酸鹽。
2. 一種 7-[(1R,5S)-1-胺基-5-氟-3-氮雜雙環[3.3.0]辛烷-3-基]-6-氟-1-[(1R,2S)-2-氟環丙烷]-1,4-二氫-8-甲基-4-酮基喹啉-3-羧酸單鹽酸鹽二水合物。
3. 如申請專利範圍第 2 項之化合物，其係為結晶。
4. 如申請專利範圍第 3 項之化合物，其係為在粉末 X 光繞射中的繞射角 (2θ) 為 5.3、7.9、10.6、13.3、21.1、23.0、25.1、27.6($^{\circ}$) 具有特徵峰的結晶。
5. 一種醫藥，其係以如申請專利範圍第 1 至 4 項中任一項之化合物為有效成分。
6. 一種感染症治療藥，其係以如申請專利範圍第 1 至 4 項中任一項之化合物為有效成分。
7. 一種抗菌藥，其係以如申請專利範圍第 1 至 4 項中任一項之化合物為有效成分。

八、圖式：

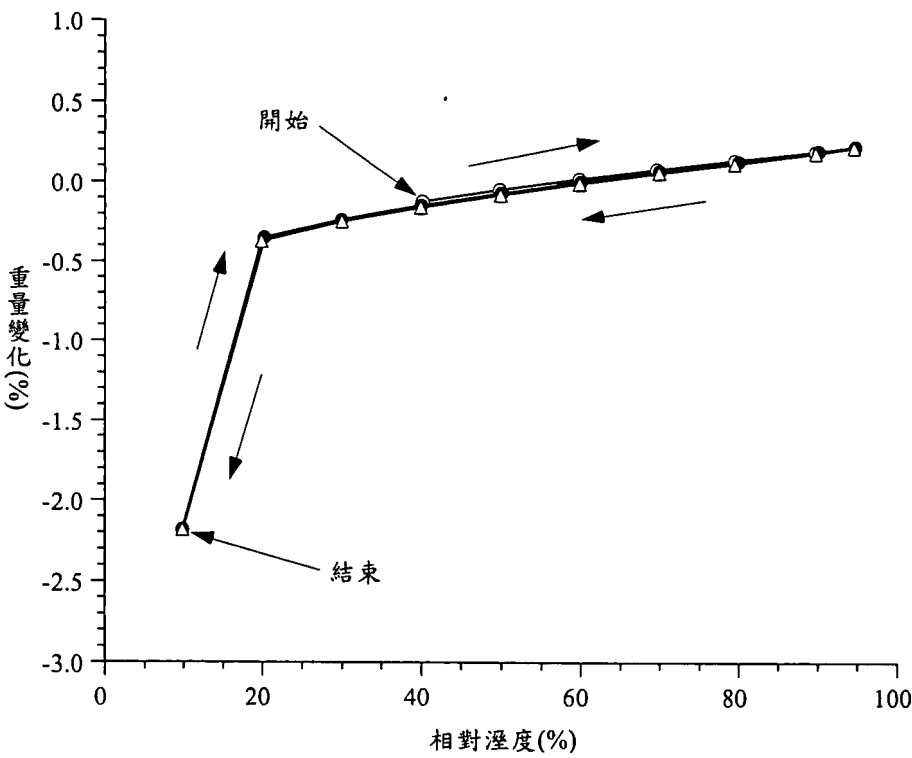
第 1 圖



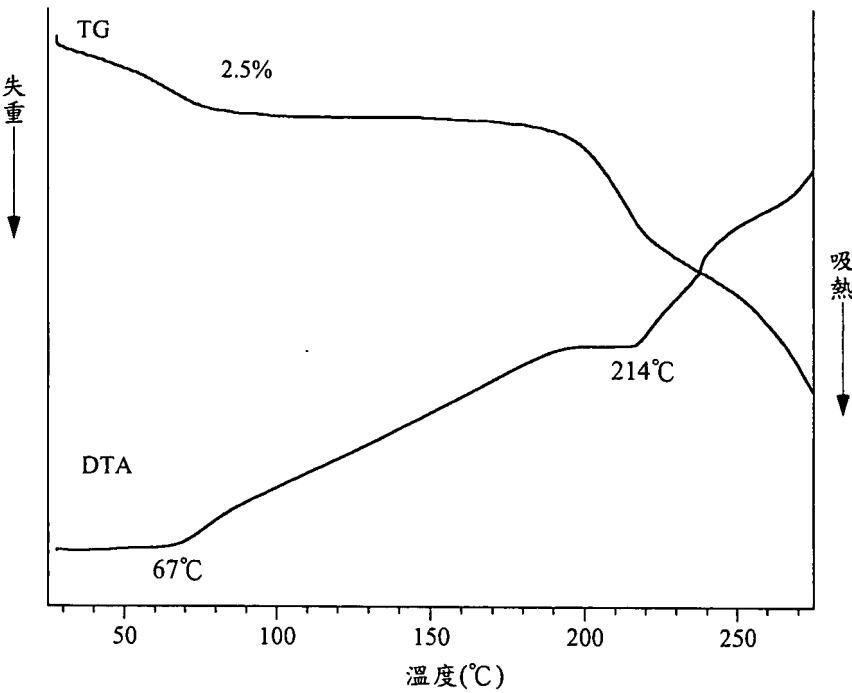
第 2 圖



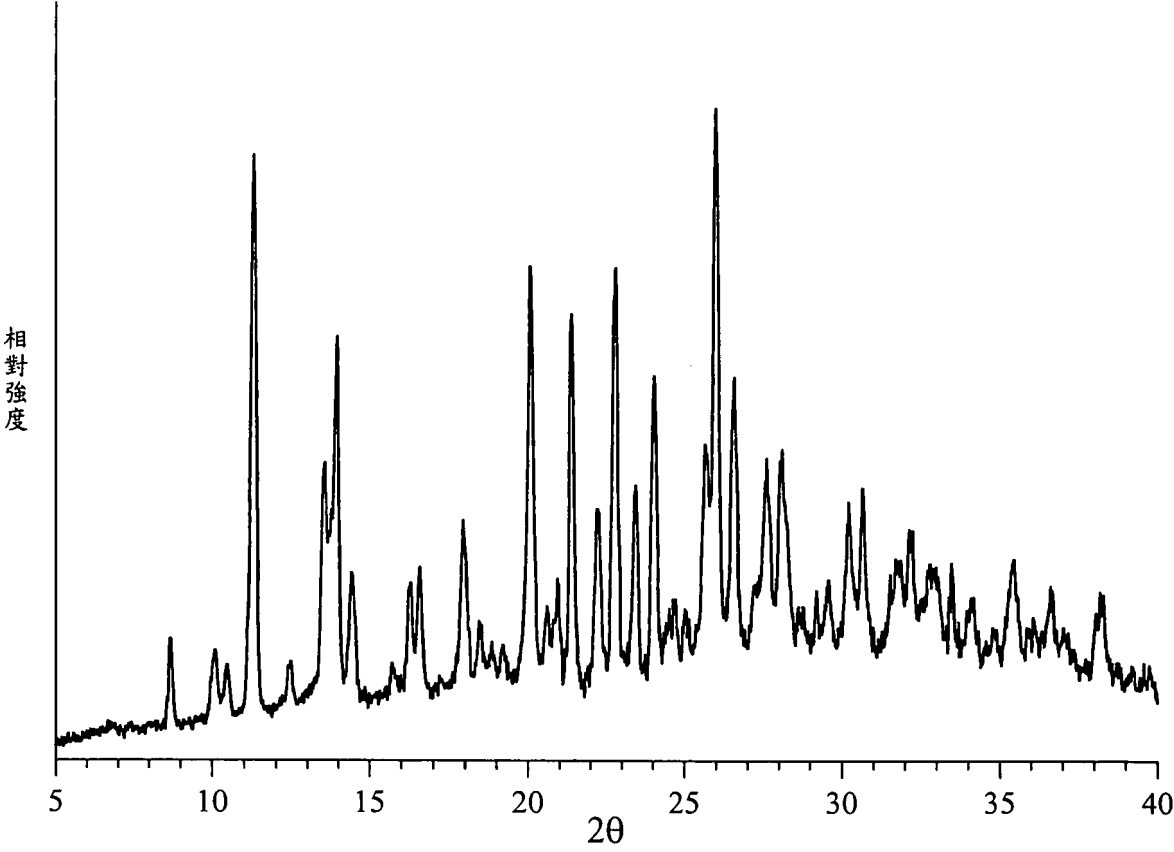
第 3 圖



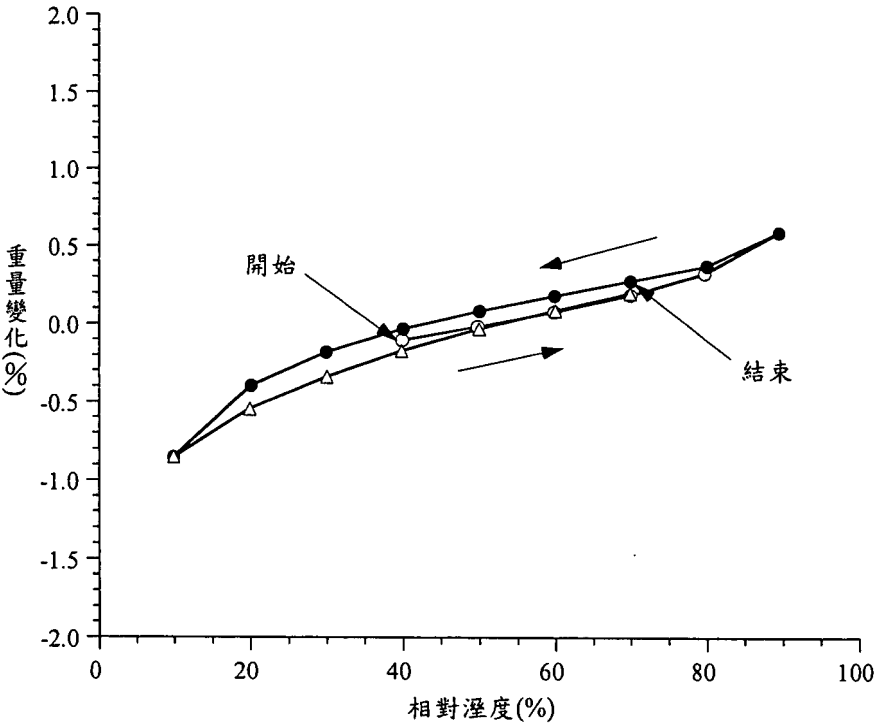
第 4 圖



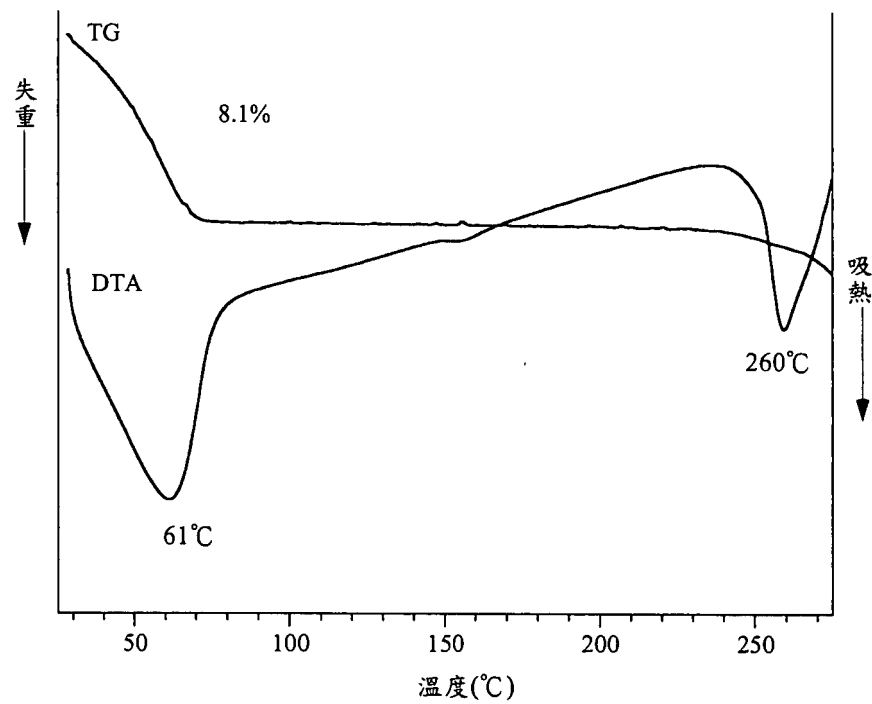
第 5 圖



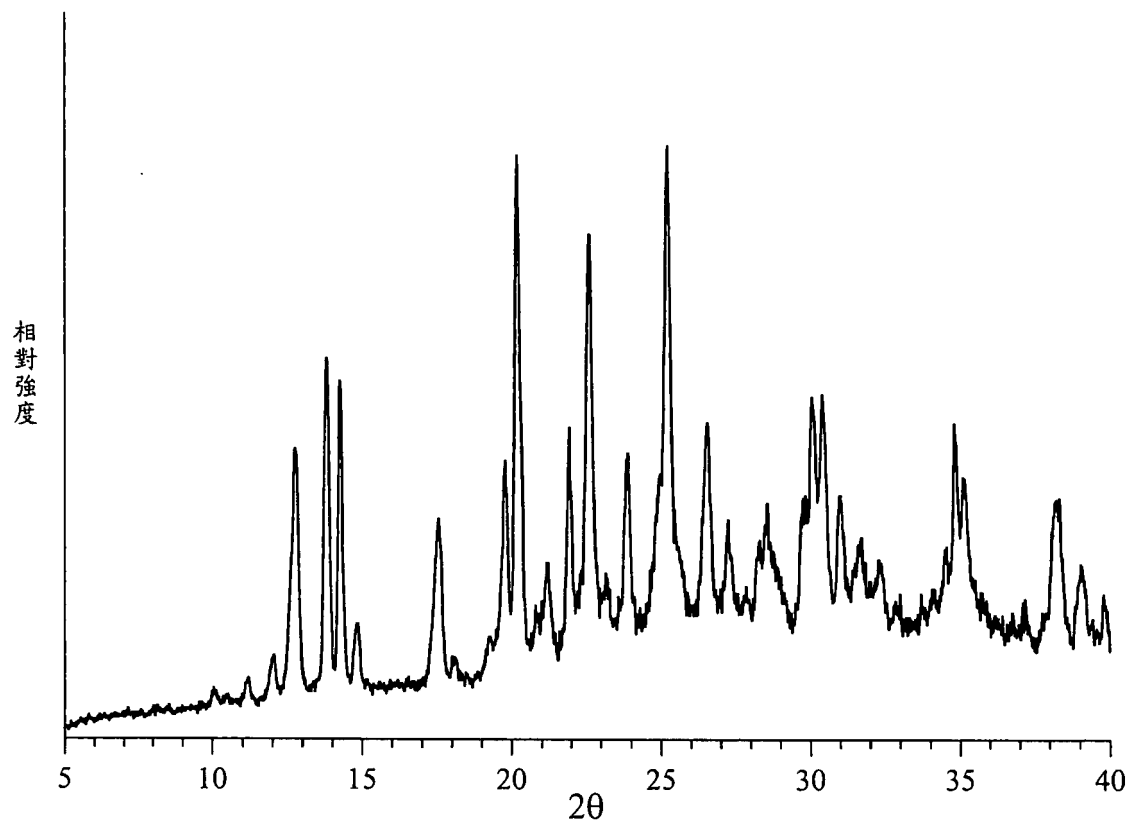
第 6 圖



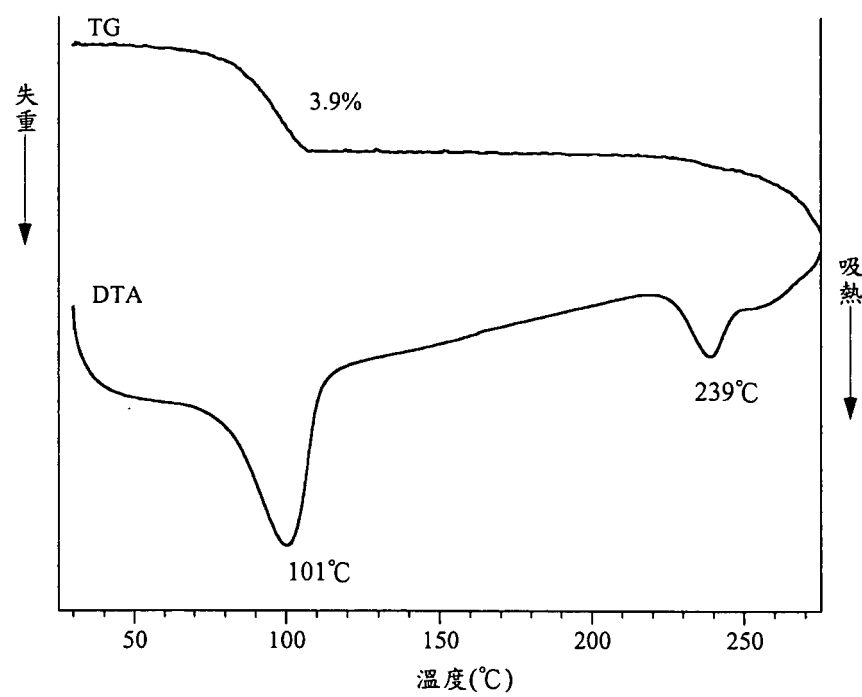
第 7 圖



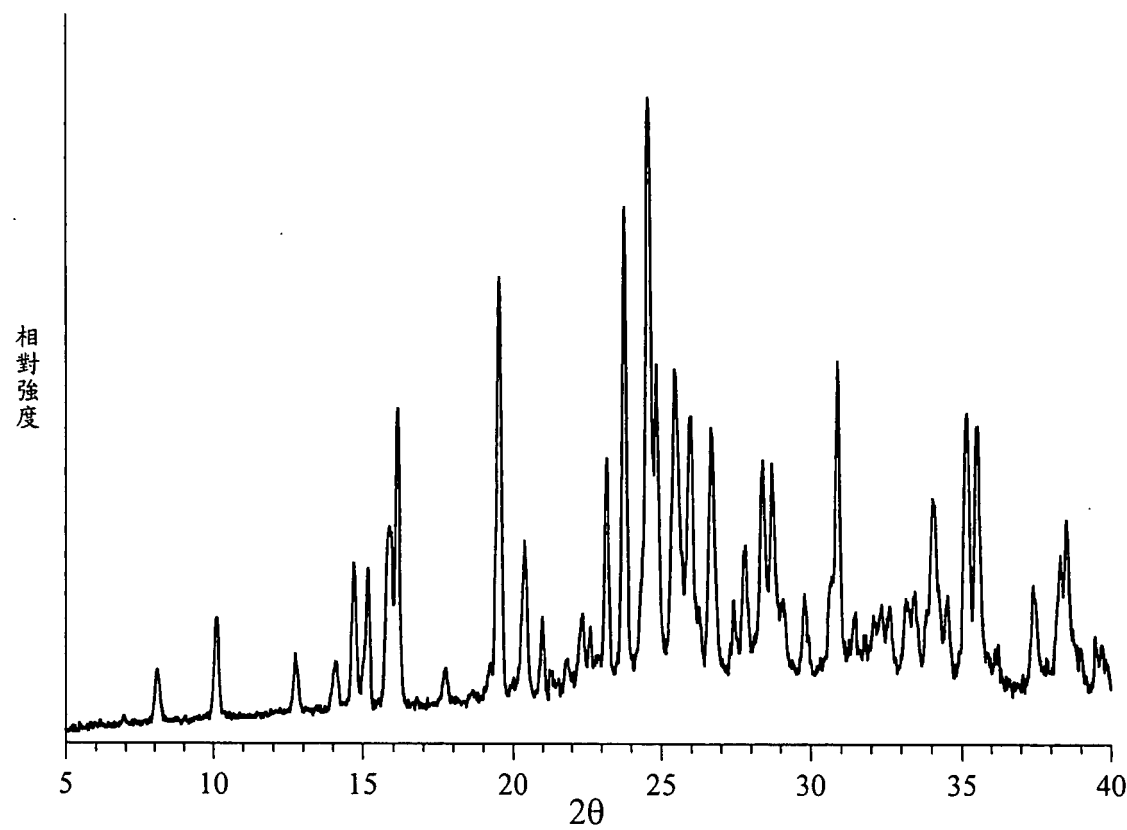
第 8 圖



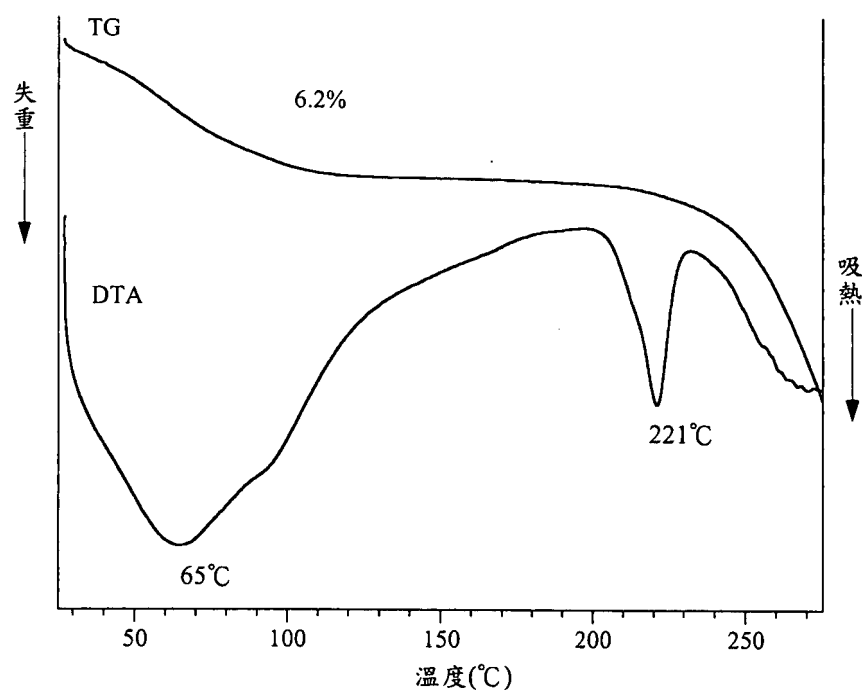
第 9 圖



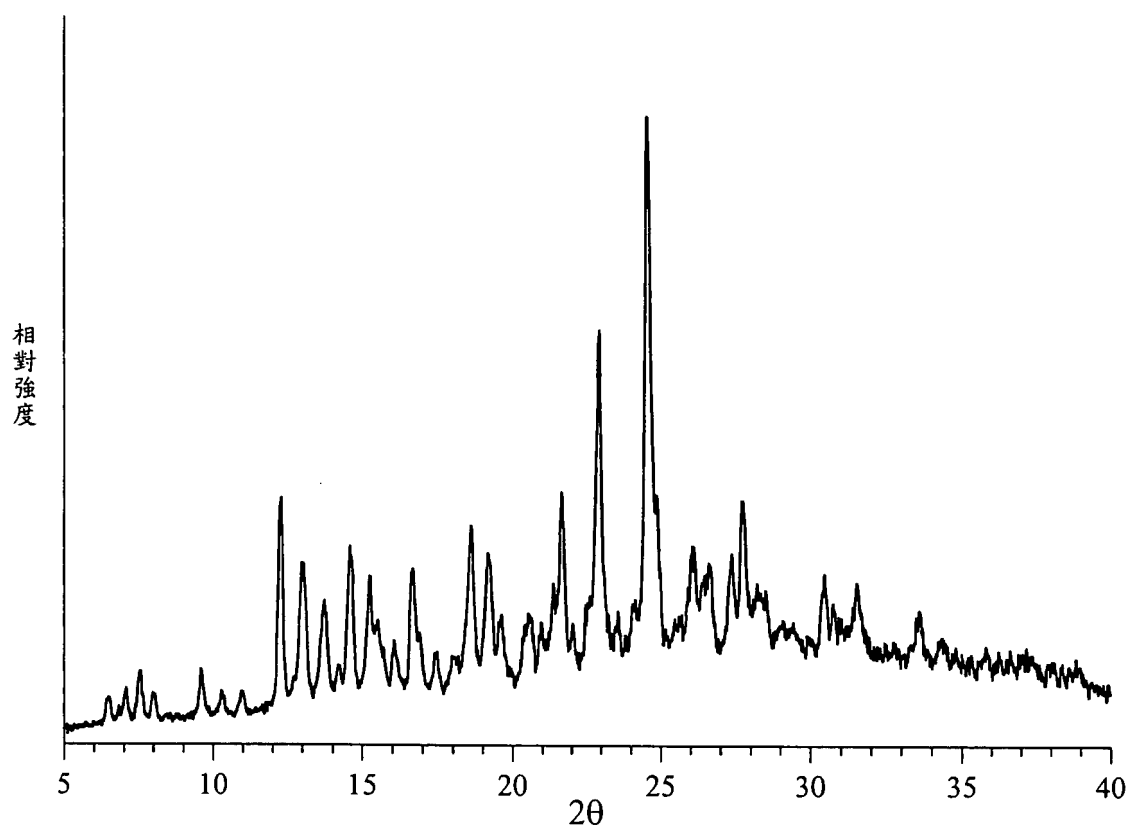
第 10 圖



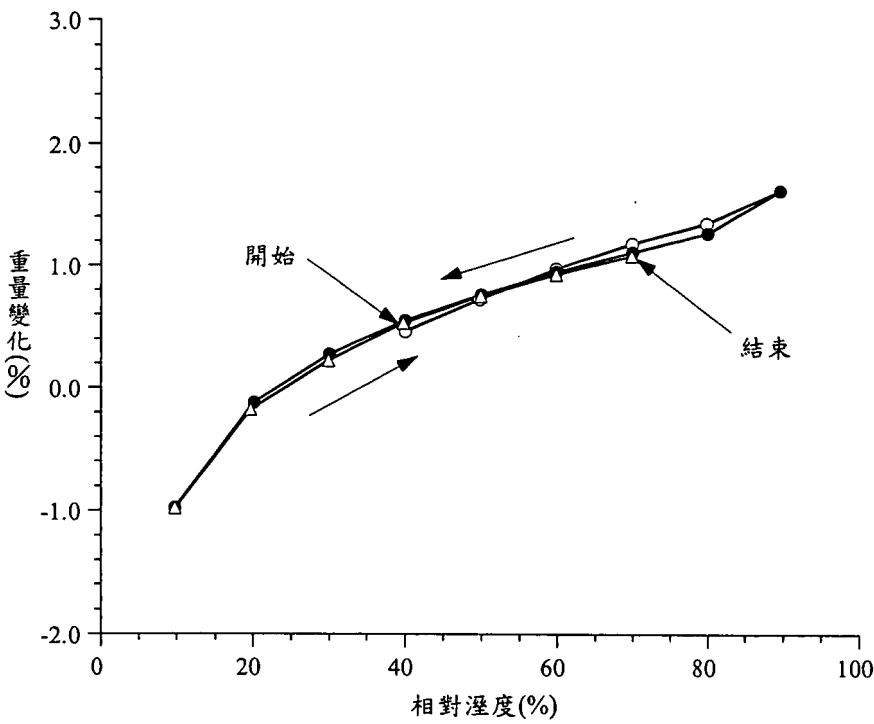
第 11 圖



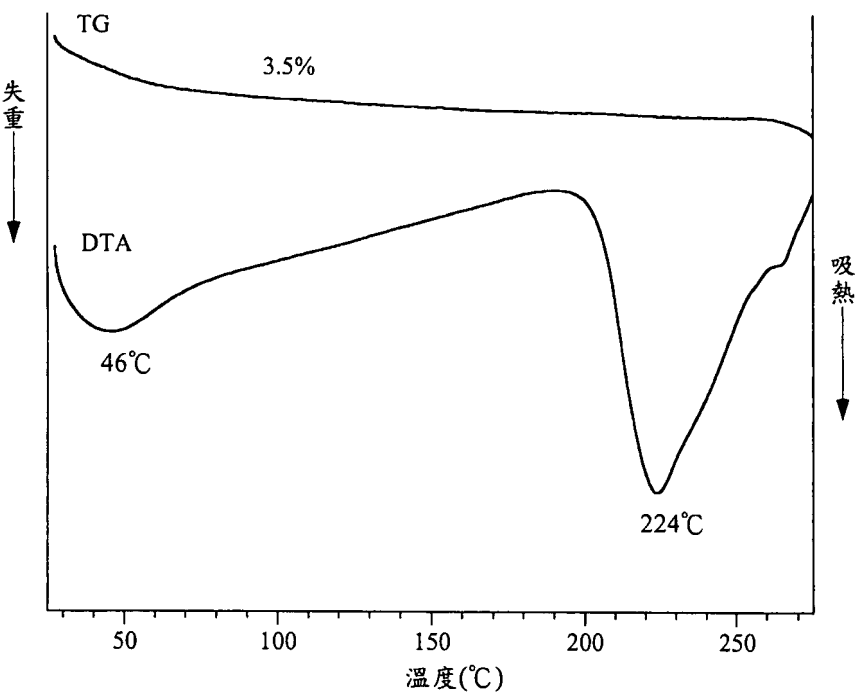
第 12 圖



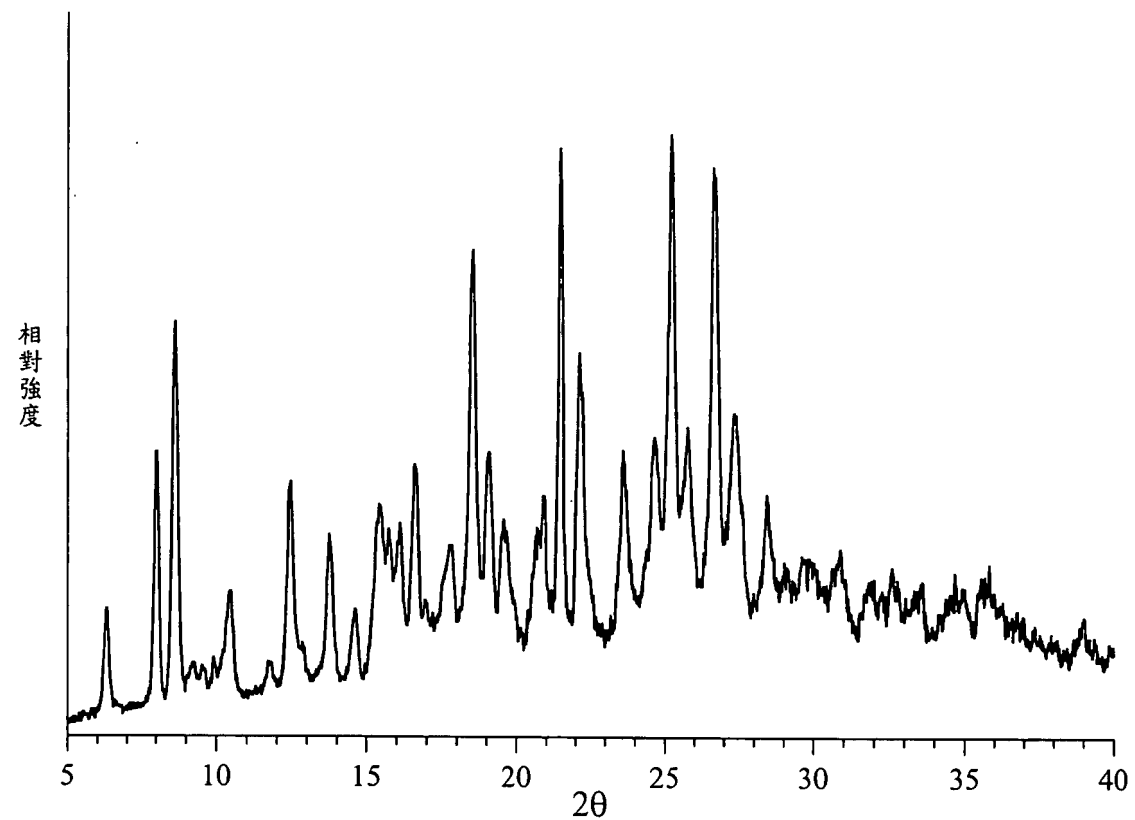
第 13 圖



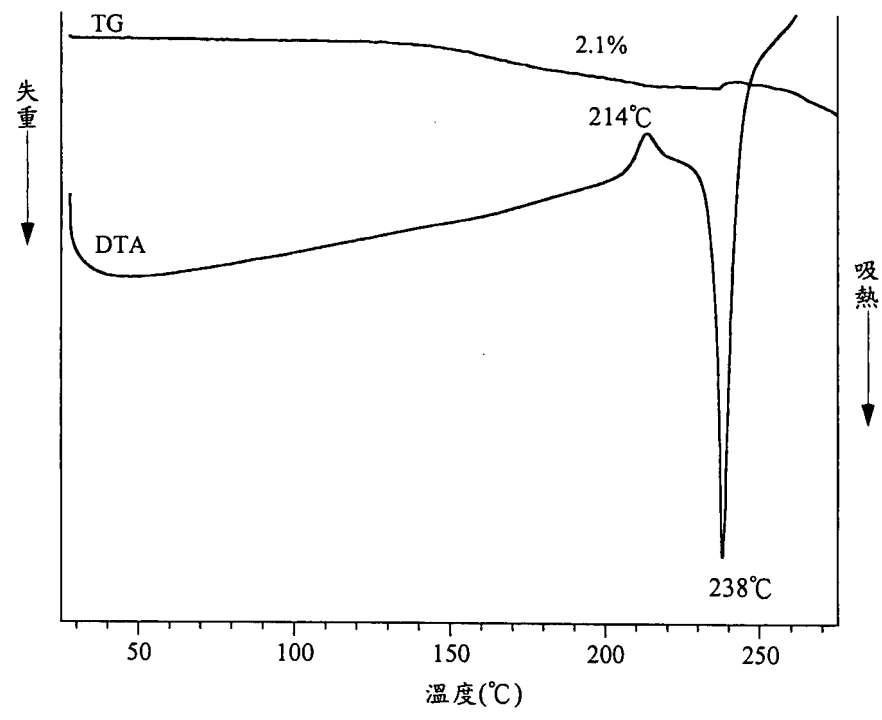
第 14 圖



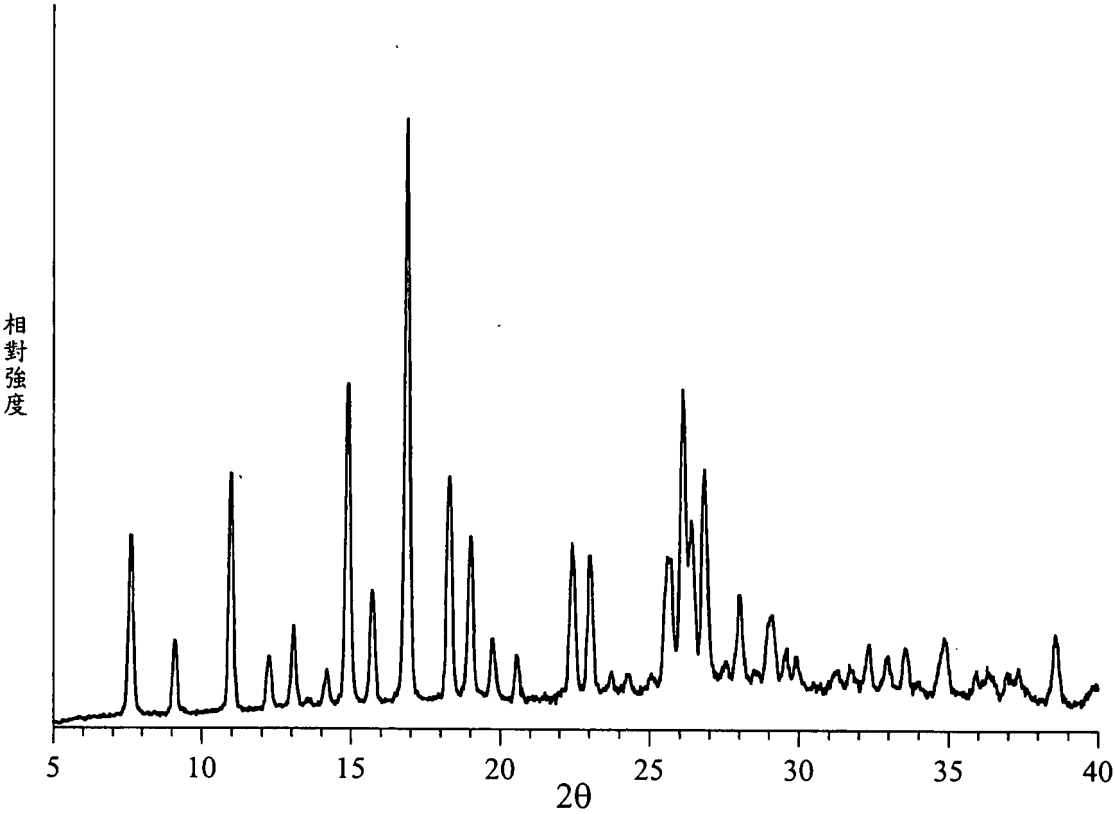
第 15 圖



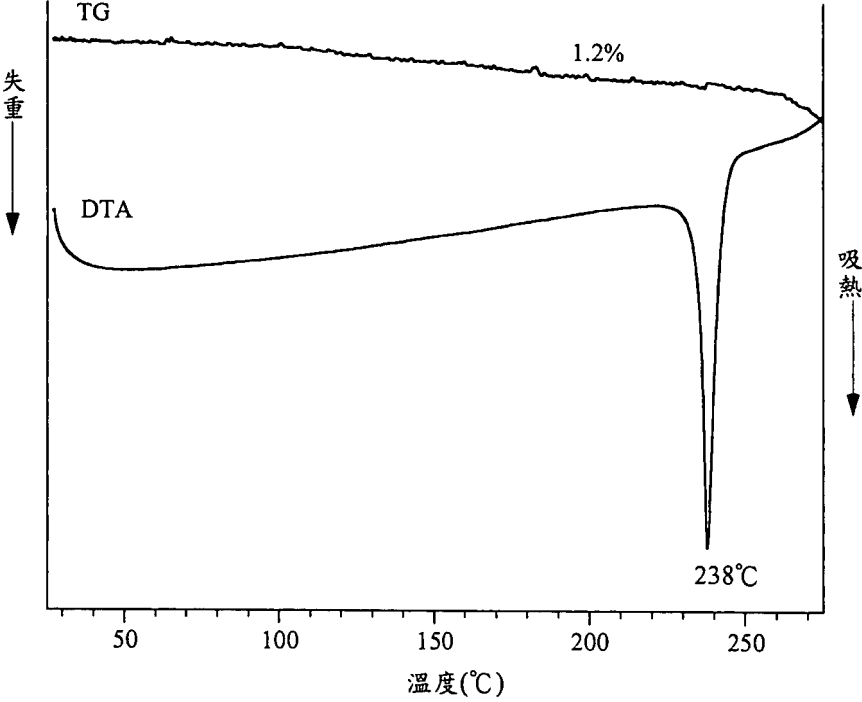
第 16 圖



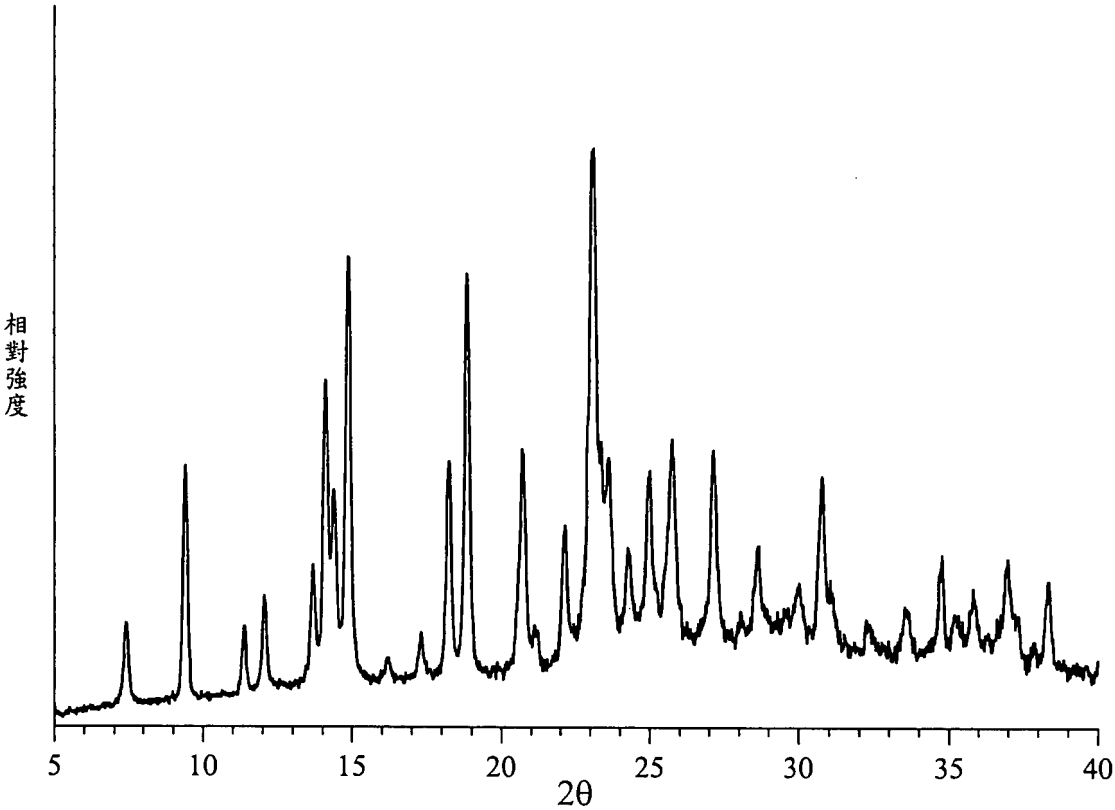
第 17 圖



第 18 圖



第 19 圖



四、指定代表圖：

(一) 本案指定代表圖為：無。

(二) 本代表圖之元件符號簡單說明：

無。

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

無。