



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 104945375 B

(45)授权公告日 2017.07.04

(21)申请号 201510329284.3

(22)申请日 2012.11.09

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 104945375 A

(43)申请公布日 2015.09.30

(30)优先权数据
2011-246209 2011.11.10 JP
2012-071739 2012.03.27 JP

(62)分案原申请数据
201280055120.0 2012.11.09

(73)专利权人 杏林制药株式会社
地址 日本东京

(72)发明人 荒谷一郎 后藤晃范 皆川渡
船田惠子 长尾宗树

(74)专利代理机构 北京尚诚知识产权代理有限公司 11322

代理人 龙淳 周琴

(51)Int.Cl.
C07D 401/04(2006.01)
A61K 31/4709(2006.01)
A61P 31/04(2006.01)

(56)对比文件
CN 1158846 A,1997.09.10,
WO 03/076428 A1,2003.09.18,
CN 1849316 A,2006.10.18,
CN 101003540 A,2007.07.25,

审查员 迟丽娜

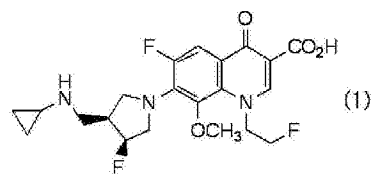
权利要求书1页 说明书15页 附图3页

(54)发明名称

7-[(3S,4S)-3-[(环丙基氨基)甲基]-4-氟吡咯烷-1-基]-6-氟-1-(2-氟乙基)-8-甲氧基-4-氧-1,4-二氢喹啉-3-羧酸晶体

(57)摘要

本发明的目的是提供式(1)所示化合物的盐酸盐晶体、盐酸盐水合物晶体和甲磺酸盐晶体。与化合物(1)的游离晶体相比,这些晶体不太容易受光的作用导致分解,并且还具有较高的保存稳定性和较高的水溶性。



1.7- {(3S,4S)-3-[(环丙基氨基)甲基]-4-氟吡咯烷-1-基}-6-氟-1-(2-氟乙基)-8-甲氧基-4-氧-1,4-二氢喹啉-3-羧酸甲磺酸盐的晶体,在 $9.9^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $14.1^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 和 $28.0^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 的衍射角 2θ 处具有粉末X射线衍射峰。

2.根据权利要求1所述的晶体,在 $9.9^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $14.1^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $16.6^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $19.8^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $22.3^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 和 $28.0^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 的衍射角 2θ 处具有粉末X射线衍射峰。

3.根据权利要求1或2所述的晶体,具有与图3所示的粉末X射线衍射图形相同的粉末X射线衍射图形。

4.根据权利要求1或2所述的晶体,其中,在差热分析(DTA)中,在 213°C 附近显示吸热峰,仅在 220°C 附近显示放热峰,且在热重(TG)分析中,低于 100°C 时没有发生重量损失。

5.根据权利要求3所述的晶体,其中,在差热分析(DTA)中,在 213°C 附近显示吸热峰,仅在 220°C 附近显示放热峰,且在热重(TG)分析中,低于 100°C 时没有发生重量损失。

6.一种药物,包括权利要求1~5中任一项所述的晶体。

7.一种抗菌剂,包括权利要求1~5中任一项所述的晶体作为活性药物成分。

8.根据权利要求7所述的抗菌剂,其中所述抗菌剂是口服制剂。

9.一种制备根据权利要求1-5中任一项所述的晶体的方法,包括:

向7- {(3S,4S)-3-[(环丙基氨基)甲基]-4-氟吡咯烷-1-基}-6-氟-1-(2-氟乙基)-8-甲氧基-4-氧-1,4-二氢喹啉-3-羧酸的丙酮溶液中加入甲磺酸,以获得粗甲磺酸盐;以及用含水丙酮使得到的粗甲磺酸盐结晶。

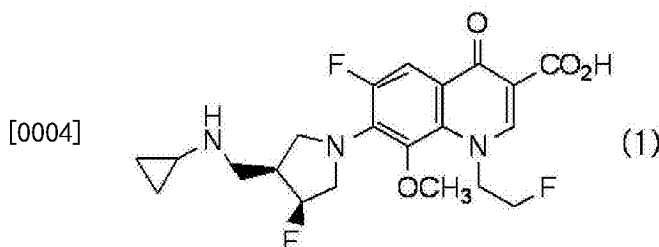
7-[(3S,4S)-3-[(环丙基氨基)甲基]-4-氟吡咯烷-1-基]-6-氟-1-(2-氟乙基)-8-甲氧基-4-氧-1,4-二氢喹啉-3-羧酸
晶体

[0001] 本申请是2012年11月9日提交的发明名称为“7-[(3S,4S)-3-[(环丙基氨基)甲基]-4-氟吡咯烷-1-基]-6-氟-1-(2-氟乙基)-8-甲氧基-4-氧-1,4-二氢喹啉-3-羧酸晶体”、申请号为“201280055120.0”的发明专利申请的分案申请。

技术领域

[0002] 本发明涉及由式(1)表示的7-[(3S,4S)-3-[(环丙基氨基)甲基]-4-氟吡咯烷-1-基]-6-氟-1-(2-氟乙基)-8-甲氧基-4-氧-1,4-二氢喹啉-3-羧酸(在下文中可称为化合物(1))的盐的晶体以及制备这些晶体的方法。

[0003] [化学式1]



背景技术

[0005] 通常而言,对药物产品的要求包括安全性、质量等,以及对疾病的疗效。因此,作为药物产品的活性成分的化合物需要在多种条件(光、温度、适度等对化合物有影响)下具有较高的储存稳定性。当药物产品处于口服制剂或注射剂的形式时,优选包含在药物产品中的活性成分在水中具有较高溶解性。

[0006] 已知化合物(1)不仅安全且具有较强的抗菌作用,而且对革兰氏阳性菌表现出较强的抗菌活性,特别是针对抗性菌例如MRSA、PRSP和VRE,对于这些菌,传统抗菌剂不是很有效(例如,专利文献1)。引用列表

[0007] 专利文献1:W02005/026147小册子

发明内容

[0008] 技术问题

[0009] 专利文献1仅示出化合物(1)的物化特征为化合物处于淡褐色晶体的游离形式。专利文献1没有公开关于化合物(1)在水中的溶解性、其稳定性、其晶体特征等信息。

[0010] 本发明的目的是提供一种技术,其能够改善化合物(1)在水中的溶解性和其储存稳定性。

[0011] 问题的解决方案

[0012] 本发明的发明人对可用作抗菌剂的化合物(1)的制备方法进行了研究和开发,并

且发现,通过专利文献1记载的方法而获得的游离型化合物(1)的晶体(在下文中也可以简称为游离晶体)在水中具有较低的溶解性且对光的储存稳定性较差。因此,认为使用专利文献1的方法,较难获得水中溶解性高且储存稳定性高的晶体。

[0013] 为解决上述问题,本发明的发明人对化合物(1)和制备该化合物的方法进行了大量研究。作为研究的结果,发明人发现,化合物(1)的盐酸盐晶体以及化合物(1)的甲磺酸盐晶体具有高溶解性和储存稳定性。发明人还发现了以商业规模制备化合物(1)的盐酸盐的均质晶体以及化合物(1)的甲磺酸盐的均质晶体的方法。

[0014] 更加具体地,本发明的发明人尝试由通过专利文献1的方法获得的游离型化合物(1)来制备化合物(1)的盐酸盐,从而获得粗盐酸盐。之后,对所得的粗盐酸盐进行结晶处理(重结晶)来获得盐酸盐的晶体。

[0015] 发明人评估了所获得的盐酸盐晶体的物理特性,并且发现存在三种新的盐酸盐晶体类型(晶体A、晶体B和晶体C)和多个假晶形式。

[0016] 在得到的晶体中,比起晶体C和多个假晶形式,因温度和湿度的影响而造成的纯度降低(分解)在晶体A和B中得到更多抑制,因此,发现晶体A和B对于温度和湿度具有非常高的储存稳定性。

[0017] 关于针对光的储存稳定性,晶体A比游离晶体更稳定。

[0018] 发明人对晶体A和B进行了详细的研究,发现晶体A是化合物(1)的无水盐酸盐,且晶体B是化合物(1)的盐酸盐的水合物。

[0019] 发明人还对制备盐酸盐晶体的方法进行了研究。发明人发现,通过控制在获得纯化晶体的结晶处理中使用的溶剂(结晶溶剂)的量,特别是结晶溶剂中的水含量,可以以高效的方式选择性地制备出晶体A和B。

[0020] 发明人还尝试由通过专利文献1的方法获得的游离型化合物(1)与甲磺酸来制备化合物(1)的甲磺酸盐,从而获得粗的甲磺酸盐。之后,对获得的粗甲磺酸盐进行结晶处理(再结晶)来获得甲磺酸盐的晶体。

[0021] 如同晶体A和B,比起晶体C,因温度和湿度的影响而造成的纯度降低(分解)在获得的甲磺酸盐晶体中得到更多抑制,并且发现获得的甲磺酸盐晶体对于温度和湿度具有非常高的储存稳定性。关于针对光的储存稳定性,甲磺酸盐的晶体比游离晶体更稳定。

[0022] 晶体A和B及甲磺酸盐晶体比游离晶体具有更高的水中溶解性。

[0023] 因此,本发明包括以下方面。

[0024] [1] 7-[(3S,4S)-3-[(环丙基氨基)甲基]-4-氟吡咯烷-1-基]-6-氟-1-(2-氟乙基)-8-甲氧基-4-氧-1,4-二氢喹啉-3-羧酸盐的晶体,在 $10.8^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $12.9^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 和 $24.7^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 的衍射角 2θ 处具有粉末X射线衍射峰。

[0025] [2] 根据[1]的晶体,在 $4.9^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $10.8^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $12.9^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $18.2^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $21.7^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $24.7^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 和 $26.4^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 的衍射角 2θ 处具有粉末X射线衍射峰。

[0026] [3] 根据[1]或[2]的晶体,具有与图1所示的粉末X射线衍射图形相同的粉末X射线衍射图形。

[0027] [4] 根据[1]~[3]中任一项的晶体,其中,在差热分析(DTA)中,仅在 210°C 附近显示放热峰,并且在热重(TG)分析中,在低于 100°C 时没有发生重量损失。

[0028] [5] 7-[(3S,4S)-3-[(环丙基氨基)甲基]-4-氟吡咯烷-1-基]-6-氟-1-(2-氟乙

基)-8-甲氧基-4-氧-1,4-二氢喹啉-3-羧酸盐盐酸盐水晶合物的晶体,在 $9.4^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 和 $17.7^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 的衍射角 2θ 处具有粉末X射线衍射峰。

[0029] [6] 根据 [5] 的晶体,在 $4.8^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $9.4^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $17.7^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $22.8^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $25.8^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 和 $27.0^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 的衍射角 2θ 处具有粉末X射线衍射峰。

[0030] [7] 根据 [5] 或 [6] 的晶体,具有与图2所示的粉末X射线衍射图形相同的粉末X射线衍射图形。

[0031] [8] 根据 [5] ~ [7] 中任一项的晶体,其中,在差热分析 (DTA) 中,在室温与 100°C 之间显示吸热峰,在 140°C 附近显示放热峰,并且在热重 (TG) 分析中,直到 100°C 的重量损失为约7%。

[0032] [9] 根据 [5] ~ [8] 中任一项的晶体,其中由卡尔费休水含量确定法而确定的水含量为约7%。

[0033] [10] 7-[(3S,4S)-3-[(环丙基氨基)甲基]-4-氟吡咯烷-1-基]-6-氟-1-(2-氟乙基)-8-甲氧基-4-氧-1,4-二氢喹啉-3-羧酸甲磺酸盐的晶体,在 $9.9^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $14.1^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 和 $28.0^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 的衍射角 2θ 处具有粉末X射线衍射峰。

[0034] [11] 根据 [10] 的晶体,在 $9.9^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $14.1^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $16.6^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $19.8^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $22.3^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 和 $28.0^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 的衍射角 2θ 处具有粉末X射线衍射峰。

[0035] [12] 根据 [10] 或 [11] 的晶体,具有与图3所示的粉末X射线衍射图形相同的粉末X射线衍射图形。

[0036] [13] 根据 [10] ~ [12] 中任一项的晶体,其中,在差热分析 (DTA) 中,在 213°C 附近显示吸热峰,仅在 220°C 附近显示放热峰,并且在热重 (TG) 分析中,低于 100°C 时没有发生重量损失。

[0037] [14] 一种药物,包含 [1] ~ [13] 中任一项的晶体。

[0038] [15] 一种抗菌剂,包含 [1] ~ [13] 中任一项的晶体,或通过包含 [1] ~ [13] 中任一项的晶体作为活性药物成分而制备。

[0039] [16] 根据 [15] 的抗菌剂,其中抗菌剂是口服制剂。

[0040] [17] 根据 [15] 的抗菌剂,其中抗菌剂是注射剂。

[0041] [18] 一种制备根据 [1] ~ [4] 中任一项的晶体的方法,包括:

[0042] 向7-[(3S,4S)-3-[(环丙基氨基)甲基]-4-氟吡咯烷-1-基]-6-氟-1-(2-氟乙基)-8-甲氧基-4-氧-1,4-二氢喹啉-3-羧酸的2-丙醇溶液中加入盐酸,以获得粗盐酸盐;以及

[0043] 用水活性小于0.5的含水乙醇或水活性小于0.5的含水2-丙醇使所得的粗盐酸盐结晶。

[0044] [19] 一种晶体,其通过以下方法获得:向7-[(3S,4S)-3-[(环丙基氨基)甲基]-4-氟吡咯烷-1-基]-6-氟-1-(2-氟乙基)-8-甲氧基-4-氧-1,4-二氢喹啉-3-羧酸的2-丙醇溶液中加入盐酸,以获得粗盐酸盐;以及用水活性小于0.5的含水乙醇或水活性小于0.5的含水2-丙醇使所得的粗盐酸盐结晶。

[0045] [20] 一种制备根据 [5] ~ [9] 中任一项的晶体的方法,包括:

[0046] 向7-[(3S,4S)-3-[(环丙基氨基)甲基]-4-氟吡咯烷-1-基]-6-氟-1-(2-氟乙基)-8-甲氧基-4-氧-1,4-二氢喹啉-3-羧酸的2-丙醇溶液中加入盐酸,以获得粗盐酸盐;以及

[0047] 用水活性为0.5或更高的含水乙醇或水活性为0.5或更高的含水2-丙醇使所得的

粗盐酸盐结晶。

[0048] [21] 一种晶体,其通过以下方法获得:向7-[(3S,4S)-3-[(环丙基氨基)甲基]-4-氟吡咯烷-1-基]-6-氟-1-(2-氟乙基)-8-甲氧基-4-氧-1,4-二氢喹啉-3-羧酸的2-丙醇溶液中加入盐酸,以获得粗盐酸盐;以及用水活性为0.5或更高的含水乙醇或水活性为0.5或更高的含水2-丙醇使所得的粗盐酸盐结晶。

[0049] [22] 一种制备根据[10]~[13]中任一项的晶体的方法,包括:

[0050] 向7-[(3S,4S)-3-[(环丙基氨基)甲基]-4-氟吡咯烷-1-基]-6-氟-1-(2-氟乙基)-8-甲氧基-4-氧-1,4-二氢喹啉-3-羧酸的丙酮溶液中加入甲磺酸,以获得粗甲磺酸盐;以及
[0051] 用含水丙酮使所得的粗甲磺酸盐结晶。

[0052] [23] 一种晶体,其通过以下方法获得:向7-[(3S,4S)-3-[(环丙基氨基)甲基]-4-氟吡咯烷-1-基]-6-氟-1-(2-氟乙基)-8-甲氧基-4-氧-1,4-二氢喹啉-3-羧酸的丙酮溶液中加入甲磺酸,以获得粗甲磺酸盐;以及用含水丙酮使所得的粗甲磺酸盐结晶。

[0053] 本发明的有利效果

[0054] 根据本发明,可以提供一种能够改善化合物(1)在水中的溶解性以及化合物(1)的储存稳定性的技术。

附图说明

[0055] 图1示出化合物(1)的盐酸盐(晶体A)的粉末X射线衍射图形。

[0056] 图2示出化合物(1)的盐酸盐水合物(晶体B)的粉末X射线衍射图形。

[0057] 图3示出化合物(1)的甲磺酸盐的粉末X射线衍射图形。

[0058] 图4示出化合物(1)的盐酸盐(晶体A)的热分析(TG/DTA)图。

[0059] 图5示出化合物(1)的盐酸盐水合物(晶体B)的热分析(TG/DTA)图。

[0060] 图6示出化合物(1)的甲磺酸盐的热分析(TG/DTA)图。

具体实施方式

[0061] 本实施方式中化合物(1)的盐酸盐晶体(晶体A)可以通过例如以下方法进行制备。

[0062] 具体而言,将游离型化合物(1)溶解在作为溶剂的2-丙醇中。将盐酸加到所得的化合物(1)的2-丙醇溶液中,以制备化合物(1)的盐酸盐,从而产生粗的盐酸盐。化合物(1)的粗盐酸盐可以通过例如过滤从溶剂中分离出。

[0063] 之后,使用各自水活性小于0.5的含水乙醇或含水2-丙醇作为结晶溶剂,使所得的粗盐酸盐进行结晶处理(重结晶),从而可以选择性地获得晶体A。结晶溶剂优选为各自水活性为0.3或更高且小于0.5的含水乙醇或含水2-丙醇,更优选水活性为0.3或更高且小于0.5的含水乙醇。更优选结晶溶剂是水活性为0.3或更高且0.43或更低的含水乙醇。

[0064] 本文所用的含水乙醇是水与乙醇的溶剂混合物。本文所用的含水2-丙醇是水与2-丙醇的溶剂混合物。

[0065] 本文所用的水活性(a_w)定义为在水蒸发温度时密闭容器中水蒸汽的压力(P)与纯水的蒸汽压(P_0)的比,并通过以下式(i)确定。

[0066] $a_w = P/P_0$ (i)

[0067] 在气相即空气中,水活性与通过将相对湿度(%)除以100所得的值对应。例如,

75%的相对湿度与0.75的水活性对应。众所周知,有机溶剂与水的溶液混合物的水活性基于水的浓度以及溶剂与水之间的可混合性而变化,且通常是非线性的。有机溶剂与水的溶液混合物的水活性值可以从公知的化学与物理参考数据库中得到。

[0068] 游离的化合物(1)可以例如通过专利文献1中记载的方法而制备。

[0069] 晶体A展现出在 $10.8^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $12.9^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 和 $24.7^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 的衍射角 2θ 处具有峰的粉末X射线衍射图形。具体而言,晶体A展现出在 $4.9^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $10.8^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $12.9^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $18.2^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $21.7^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $24.7^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 和 $26.4^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 处具有峰的粉末X射线衍射图形。更具体地,晶体A展现出与如图1所示的粉末X射线衍射图形相同的粉末X射线衍射图形。

[0070] 在差热分析(DTA)中,晶体A仅在 210°C 附近表现出因分解引起的放热峰。在热重(TG)分析中,晶体A在 100°C 以下未表现出重量损失。

[0071] 粉末X射线衍射可以使用例如Rigaku Corporation制造的RINT2200来进行。可以使用铜辐射作为辐射,且测量可以在36mA的管电流、40kV的管电压、 1° 的发散狭缝、 1° 的散射狭缝、0.15mm的接收狭缝、 $1\sim 40^{\circ}$ (2θ)的扫描范围和 2° (2θ)/min的扫描速率的条件下进行。

[0072] 差热分析(DTA)和热重(TG)分析可以使用例如Seiko Instruments Inc.制造的TG/DTA6200进行。测量可以例如在干燥氮氛下在温度上升速率为 $5^{\circ}\text{C}/\text{min}$ 的 $30^{\circ}\text{C}\sim 250^{\circ}\text{C}$ 温度的测量条件下进行。差热分析(DTA)和热重(TG)分析也称为热分析(TG/DTA)。

[0073] 本实施方式中化合物(1)的盐酸盐水合物的晶体(晶体B)可以通过例如以下方法而制备。

[0074] 具体而言,将游离型化合物(1)溶解在作为溶剂的2-丙醇中。将盐酸加到所得的化合物(1)的2-丙醇溶液中,以制备化合物(1)的盐酸盐,从而产生粗的盐酸盐。化合物(1)的粗盐酸盐可以通过例如过滤从溶剂中分离出。

[0075] 之后,使用各自水活性为0.5或更高的含水乙醇或含水2-丙醇作为结晶溶剂,使所得的化合物(1)的粗盐酸盐进行结晶处理,从而可以选择性地获得晶体B。结晶溶剂优选为各自水活性为0.5或更高且0.8或更小的含水乙醇或含水2-丙醇,更优选水活性为0.5或更高且0.8或更低的含水2-丙醇。更加优选结晶溶剂是水活性为0.52或更高且0.77或更低的含水2-丙醇。

[0076] 晶体B展现出在 $9.4^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 和 $17.7^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 的衍射角 2θ 处具有峰的粉末X射线衍射图形。具体而言,晶体B展现出在 $4.8^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $9.4^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $17.7^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $22.8^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $25.8^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 和 $27.0^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 处具有峰的粉末X射线衍射图形。更具体地,晶体B展现出与例如图2所示的粉末X射线衍射图形相同的粉末X射线衍射图形。

[0077] 在差热分析(DTA)中,晶体B表现出在温度从室温上升至 100°C 的过程中由于脱水引起的吸热峰以及在 140°C 附近的放热峰。在热重(TG)分析中,晶体B直至 100°C 才表现出约7%的重量损失。晶体B的水含量由卡尔费休水含量确定法确定为约7%。

[0078] 卡尔费休水含量确定法可以使用例如Kyoto Electronics Manufacturing Co., Ltd制造的MKS-510N进行。测量可以通过滴定法进行。

[0079] 通过在 30°C 或更高的温度以及100hPa或更低的减压下干燥晶体B,晶体B可以转化为晶体A,晶体A是化合物(1)的无水盐酸盐的晶体。

[0080] 本实施方式中化合物(1)的甲磺酸盐的晶体可以通过例如以下方法而制备。

[0081] 具体而言,将游离型化合物(1)溶解在作为溶剂的丙酮中。将甲磺酸加到所得的化合物(1)的丙酮溶液中,使化合物(1)成盐,从而产生粗的甲磺酸盐。粗甲磺酸盐可以通过例如过滤从溶剂中分离出。

[0082] 之后,使用含水丙酮作为结晶溶剂,使所得的化合物(1)的粗甲磺酸盐进行结晶处理,从而可以选择性地获得化合物(1)的甲磺酸盐的晶体。本文所用的含水丙酮是水与丙酮的溶剂混合物。丙酮与水的体积比优选为4:1~6:1,更优选为5:1。

[0083] 在粉末X射线衍射中,化合物(1)的甲磺酸盐的晶体展现出在 $9.9^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $14.1^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 和 $28.0^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 的衍射角 2θ 处具有峰的粉末X射线衍射图形。具体而言,晶体展现出在 $9.9^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $14.1^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $16.6^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $19.8^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $22.3^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 和 $28.0^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 处具有峰的粉末X射线衍射图形。更具体地,化合物(1)的甲磺酸盐展现出与例如图3所示的粉末X射线衍射图形相同的粉末X射线衍射图形。

[0084] 在差热分析(DTA)中,化合物(1)的甲磺酸盐的晶体表现出在 213°C 附近的因熔融引起的吸热峰并仅在 220°C 附近的因分解引起的放热峰。在热重(TG)分析中,晶体在 100°C 以下没有表现出重量损失。

[0085] 在一个实施方式中,可以形成包含晶体A、晶体B或化合物(1)的甲磺酸盐晶体的药物。例如,该实施方式中的药物可以形成为如下的药物组合物,其包含晶体A、晶体B或化合物(1)的甲磺酸盐晶体作为活性成分,还包含其他成分如药学可接受的载体、溶剂和稀释剂。

[0086] 本发明实施方式涉及的晶体对革兰氏阳性菌特别是抗性菌例如MRSA、PRSP和VRE表现出较强的抗菌活性,并且是高度安全的。在实施方式中,可以形成包含作为活性成分的本发明实施方式涉及的化合物(1)晶体的抗菌剂、或者通过包含本发明实施方式涉及的化合物(1)晶体作为活性药物成分而制备的抗菌剂。具体而言,例如,抗菌剂包含作为活性成分的晶体A、晶体B或化合物(1)的甲磺酸盐晶体,并还包含其他成分如药学可接受的载体、溶剂和稀释剂。

[0087] 而且,例如,通过包含作为活性成分的晶体A、晶体B或化合物(1)的甲磺酸盐晶体以及其他成分如药学可接受的载体、溶剂和稀释剂来制备抗菌剂。对抗菌剂的形式没有具体限定。抗菌剂的形式实例包括:口服制剂,例如粉剂、片剂、胶囊剂、糖浆剂和液剂(liquors);注射剂;软膏剂;洗眼剂;和栓剂。抗菌剂优选为口服制剂或注射剂的形式。当抗菌剂处于口服制剂或注射剂的形式时,对化合物(1)晶体的添加量没有具体限定,但是含量为0.001~98%。当抗菌剂为口服制剂的形式时,化合物(1)晶体的添加量优选为50~90%。当抗菌剂为注射剂的形式时,化合物(1)晶体的添加量优选为0.01~1%。

[0088] 在本发明实施方式涉及的晶体中,与游离晶体相比,由光的影响而造成的分解被抑制,因此本发明实施方式涉及的晶体表现出较高的储存稳定性。本发明实施方式涉及的晶体比游离晶体具有更高的水中溶解性。因此,根据本发明的实施方式,可以提供可用作药物的活性药物成分的化合物(1)盐的晶体。

[0089] 根据本发明实施方式中例示的制备晶体A和B的方法,可以以高效的方式选择性地制备晶体A和B。因此,这些方法还有助于提供可用作药物的活性药物成分的化合物(1)盐的晶体。

[0090] 接下来将通过实施例的方式对本发明进行更详细的说明,但是本发明不限于这些

实施例。

[0091] 使用Yanagimoto微熔点装置MP-500D来测量熔点。使用Thermo Fisher Scientific K.K制造的Nicolet6700型红外光谱仪来测量IR光谱。使用JEOL Ltd.制造的JNM-EX400型核磁共振装置,用四甲基硅烷(TMS)作为内标,来测量NMR光谱。使用JEOL Ltd.制造的JMS-T100LP和JMS-SX102A型质谱仪来测量MS光谱。使用Yanaco.制造的CHN CORDER MT-6制备的元素分析装置来进行元素分析。使用JASCO Corporation制造的DIP-370来测量比旋度。

[0092] 使用Rigaku Corporation制造的RINT2200进行粉末X射线衍射。可以使用铜辐射作为辐射,并在36mA的管电流、40kV的管电压、1°的分散狭缝、1°的散射狭缝、0.15mm的接收狭缝、1~40°(2θ)的扫描范围和2°(2θ)/min的扫描速率的条件下进行测量。

[0093] 使用Seiko Instruments Inc.制造的TG/DTA6200进行差热分析(DTA)和热重(TG)分析。测量在干燥氮氛下在温度上升速率为5°C/min的30°C~250°C温度的测量条件下进行。

[0094] 使用Kyoto Electronics Manufacturing Co.,Ltd制造的MKS-510N进行卡尔费休水含量确定。测量通过滴定法进行。

[0095] (参照实施例1)

[0096] 7-[(3S,4S)-3-[(环丙基氨基)甲基]-4-氟吡咯烷-1-基]-6-氟-1-(2-氟乙基)-8-甲氧基-4-氧-1,4-二氢喹啉-3-羧酸盐酸盐

[0097] 将3.56kg (15.4mol) (3R,4S)-3-环丙基氨基甲基-4-氟吡咯烷、11.7L (84.2mol) 三乙胺以及30.0L二甲亚砜的溶液混合物(也可以称为反应混合物)在氮氛下于23.0~26.3°C搅拌15分钟。将6.00kg (14.0mol) 双(乙酸合-0) [6,7-二氟-1-(2-氟乙基)-8-甲氧基-4-氧-1,4-二氢喹啉-3-羧酸合-0³,0⁴] 硼(bis (acetato-0) [6,7-difluoro-1-(2-fluoroethyl)-8-methoxy-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylato-0³,0⁴] boron) 在23.0~26.3°C下加入到反应混合物中,并将反应混合物在23.7~26.3°C下搅拌2小时。将120L乙酸乙酯加到反应混合物中,并将120L水加至反应混合物。之后,将960g氢氧化钠(给出2mol/L溶液的)于12.0L水中的溶液加到反应混合物中。将所得的混合物搅拌5分钟,并分离水性层。将120L乙酸乙酯加到水性层中,将混合物搅拌5分钟。之后分离乙酸乙酯层。

[0098] 将乙酸乙酯层合并,并向其中添加120L水。将混合物搅拌5分钟并静置,弃去水性层。之后在减压下蒸发乙酸乙酯层。将所得的剩余物溶解在60.0L 2-丙醇中,并将溶液在室温下静置过夜。将5.24L (62.9mol) 盐酸于26.2L水(给出2mol/L溶液的)的溶液加至该溶液,将所得混合物在28.2~30.0°C搅拌30分钟。将混合物在55.0°C的外部温度下加热以溶解(在47.1°C观察到溶解),之后冷却以进行结晶。将混合物在39.9~41.0°C搅拌30分钟,冷却(大概的温度设定:设为7.0°C直至达到20.0°C,低于20.0°C时设为-10.0°C),并在2.2~10.0°C搅拌1小时。通过过滤来分离析出的晶体,并用60L 2-丙醇洗涤,以获得9.57kg的7-[(3S,4S)-3-[(环丙基氨基)甲基]-4-氟吡咯烷-1-基]-6-氟-1-(2-氟乙基)-8-甲氧基-4-氧-1,4-二氢喹啉-3-羧酸盐酸盐的湿的粗晶体。

[0099] (参照实施例2)

[0100] 7-[(3S,4S)-3-[(环丙基氨基)甲基]-4-氟吡咯烷-1-基]-6-氟-1-(2-氟乙基)-8-甲氧基-4-氧-1,4-二氢喹啉-3-羧酸盐酸盐水合物(晶体C)

[0101] 将0.3mL的70℃热水加至0.02g (0.04mmol) 参照实施例1中所得的7-[(3S,4S)-3-[(环丙基氨基)甲基]-4-氟吡咯烷-1-基]-6-氟-1-(2-氟乙基)-8-甲氧基-4-氧-1,4-二氢喹啉-3-羧酸盐中,以溶解盐酸盐。将溶液冷却至室温,并在5℃静置过夜。过滤所析出的晶体,并在减压下干燥,得到7-[(3S,4S)-3-[(环丙基氨基)甲基]-4-氟吡咯烷-1-基]-6-氟-1-(2-氟乙基)-8-甲氧基-4-氧-1,4-二氢喹啉-3-羧酸盐水合物(晶体C)的白色粉末。

[0102] (参照实施例3)

[0103] 7-[(3S,4S)-3-[(环丙基氨基)甲基]-4-氟吡咯烷-1-基]-6-氟-1-(2-氟乙基)-8-甲氧基-4-氧-1,4-二氢喹啉-3-羧酸

[0104] 将142g (615mmol) (3R,4S)-3-环丙基氨基甲基-4-氟吡咯烷、274mL (1,960mmol) 三乙胺以及2.40L乙腈的溶液混合物(也可以称为反应混合物)在30~35℃的内部温度下搅拌0.5小时。将240g (559mmol) 双(乙酸合-0)³,⁰⁴硼在33.8~34.1℃的内部温度下加入到反应混合物中,并将反应混合物在约35℃的内部温度下搅拌4小时。将240g甲磺酸与2.40L冰水的溶液混合物加至反应混合物,并将反应混合物在约35℃的内部温度下搅拌1小时。将4.32L乙酸乙酯加到反应混合物中。将所得混合物搅拌10分钟,并分离水性层。将120g甲磺酸与1.20L冰水的溶液混合物加至有机层。将所得混合物搅拌10分钟,然后分离水性层。

[0105] 将水性层合并并冷却,在15℃或更低的内部温度下向其中加入2mol/L的氢氧化钠溶液,以获得pH为7.3的溶液混合物。向所得的溶液混合物中加入5.76L乙酸乙酯/丙酮(5:1)溶剂混合物。将所得混合物搅拌10分钟,并分离有机层。向水性层加入4.80L乙酸乙酯/丙酮(5:1)溶剂混合物。将所得混合物搅拌10分钟,并分离有机层。合并有机层,用2.40L冰水洗涤,并在减压下浓缩,得到177g 7-[(3S,4S)-3-[(环丙基氨基)甲基]-4-氟吡咯烷-1-基]-6-氟-1-(2-氟乙基)-8-甲氧基-4-氧-1,4-二氢喹啉-3-羧酸的粗晶体黄色粉末。

[0106] (参照实施例4)

[0107] 双(乙酸合-0)-[6,7-二氟-1-(2-氟乙基)-8-甲氧基-4-氧-1,4-二氢喹啉-3-羧酸合-0³,0⁴]硼

[0108] 将86.4g (1.40mol) 硼酸(用于制备催化剂)在氮氛中加至17.9L (190mol) 乙酸酐中,将混合物加热并在70.0~77.7℃搅拌30分钟。之后,将混合物冷却至24.7℃的内部温度(温水温度设定:23.0℃)。之后,分四部分将硼酸加到溶液混合物中。更具体而言,将842g (13.6mol) 硼酸(第一部分)加到溶液混合物中,将所得混合物在24.7~27.4℃搅拌30分钟。之后,将842g (13.6mol) 硼酸(第二部分)加到溶液混合物中,将所得混合物在24.3~26.3℃搅拌30分钟。将842g (13.6mol) 硼酸(第三部分)加到溶液混合物中,将所得混合物在24.3~26.8℃搅拌30分钟。将842g (13.6mol) 硼酸(第四部分)加到溶液混合物中,将所得混合物在25.1~28.3℃搅拌30分钟。将溶液混合物在50.0~54.9℃搅拌30分钟,获得硼酸三乙酸酯调节溶液。

[0109] 将4.60kg (14.0mol) 6,7-二氟-1-(2-氟乙基)-8-甲氧基-4-氧-1,4-二氢喹啉-3-羧酸乙酯加到硼酸三乙酸酯调节溶液中,获得反应制备溶液,并将该溶液在53.7~56.9℃搅拌三小时。将反应制备溶液冷却至30.0℃,并在室温下静置过夜。将反应制备溶液加热至55.0℃以溶解析出物,并向其中加入13.8L丙酮,获得反应混合物(1)。

[0110] 分别地,将161L水和28.2L(464mol)氨水(28%)在氮氛中混合,并将混合物冷却至1.6℃。将以上制备的反应混合物(1)加至该混合物,将所得的混合物用9.20L丙酮洗涤,以得到用于获得粗晶体的溶液。将用于获得粗晶体的溶液冷却至15.0℃,并在6.2~15.0℃搅拌一小时。将析出的晶体通过过滤而分离,并用46.0L水洗涤,以得到9.07kg的湿的粗晶体。湿的粗晶体在减压下于65.0℃的温度设定下干燥约16小时,得到5.89kg粗晶体。

[0111] 将29.5L丙酮和粗晶体在氮氛下混合,并将得到的溶液混合物加热以溶解(溶解温度:52.6℃)。在加热中,将58.9L二异丙醚逐滴加至溶液混合物,直至出现结晶(逐滴添加的量:10.0L,52.8~>48.7℃,结晶温度:49.0℃)。在观察到结晶出现后,将溶液混合物在49.0~50.1℃搅拌15分钟,之后将剩余的二异丙醚逐滴加到溶液混合物中(50.1~>46.4℃),将所得混合物在46.7~51.7℃搅拌15分钟。将溶液混合物冷却至15℃并在8.1~15.0℃搅拌30分钟。通过过滤分离析出的晶体,并用5.89L丙酮和11.8L二异丙醚洗涤,得到6.19kg的湿晶体。将湿的晶体在减压下在65.0℃的温水温度设定下干燥约20个小时,得到5.42kg双(乙酸合-0)-[6,7-二氟-1-(2-氟乙基)-8-甲氧基-4-氧-1,4-二氢喹啉-3-羧酸合-0³,0⁴]硼(收率:90.4%)。

[0112] 熔点:183~185℃(dec)。

[0113] 元素分析:(%):为C₁₇H₁₅BF₃N₃O₈

[0114] 计算值:C,47.58;H,3.52;N,3.26。

[0115] 测量值:C,47.91;H,3.44;N,3.04。

[0116] ¹H-NMR(CDCl₃,400MHz) δ:2.04(6H,s),4.22(3H,d,J=2.4Hz),4.88(2H,dt,J=47.0,4.4Hz),5.21(2H,dt,J=24.9,4.4Hz),8.17(1H,t,J=8.8Hz),9.11(1H,s)。

[0117] ESI MS(正)m/z:430(M+H)⁺。

[0118] IR(KBr)cm⁻¹:3080,1703。

[0119] (参照实施例5)

[0120] 7-{(3S,4S)-3-[(环丙基氨基)甲基]-4-氟吡咯烷-1-基}-6-氟-1-(2-氟乙基)-8-甲氧基-4-氧-1,4-二氢喹啉-3-羧酸盐

[0121] 将25.0L二甲亚砜、9.72L(69.9mol)三乙胺和2.96kg(12.8mol)(3R,4S)-3-环丙基氨基甲基-4-氟吡咯烷在氮氛下混合,得到反应混合物,并将反应混合物在23.3~27.5℃下搅拌15分钟。将5.00kg(11.7mol)双(乙酸合-0)-[6,7-二氟-1-(2-氟乙基)-8-甲氧基-4-氧-1,4-二氢喹啉-3-羧酸合-0³,0⁴]硼在26.4~28.1℃下加入到反应混合物中,并将反应混合物在23.7~28.3℃下搅拌2小时。将100L乙酸乙酯加到反应混合物中,并向其中加入100L水。之后,将800g氢氧化钠(给出2mol/L溶液的量)于10.0L水中的溶液加到反应混合物中。将反应混合物搅拌5分钟,并分离水性层。将100L乙酸乙酯加到水性层中。将所得混合物搅拌5分钟,并分离乙酸乙酯层。

[0122] 将乙酸乙酯层合并,并向其中添加100L水。将所得的混合物搅拌5分钟并静置,弃去水性层。之后在减压下蒸发乙酸乙酯层。将所得的剩余物溶解在50.0L 2-丙醇中,并将所得溶液在室温下静置过夜。将4.37L(52.4mol)盐酸于21.8L水(给出2mol/L溶液的量)的溶液加至该溶液,将所得混合物在23.6~26.4℃搅拌30分钟。将混合物在55.0℃的外部温度下加热以溶解(在48.3℃观察到溶解),之后冷却以进行结晶。将混合物在39.8~41.4℃搅拌30分钟,然后冷却(大概的温度设定:设为7.0℃直至达到20.0℃,低于20.0℃时设为-

10.0℃),并在4.4~10.0℃搅拌1小时。通过过滤来分离析出的晶体,并用50L 2-丙醇洗涤,以获得7.07kg 7-{(3S,4S)-3-[(环丙基氨基)甲基]-4-氟吡咯烷-1-基}-6-氟-1-(2-氟乙基)-8-甲氧基-4-氧-1,4-二氢喹啉-3-羧酸盐的湿的粗晶体。

[0123] (实施例1)

[0124] 7-{(3S,4S)-3-[(环丙基氨基)甲基]-4-氟吡咯烷-1-基}-6-氟-1-(2-氟乙基)-8-甲氧基-4-氧-1,4-二氢喹啉-3-羧酸盐(晶体A)

[0125] 将9.57kg在参照实施例1中得到的粗7-{(3S,4S)-3-[(环丙基氨基)甲基]-4-氟吡咯烷-1-基}-6-氟-1-(2-氟乙基)-8-甲氧基-4-氧-1,4-二氢喹啉-3-羧酸盐加到60L乙醇与10.8L净化水的溶剂混合物中,并将混合物加热以溶解。将溶液经由过滤器过滤,并用24.0L乙醇与1.20L净化水的溶剂混合物洗涤。在确认溶解后,在71.2~72.6℃向溶液加入96.0L加热的乙醇(99.5)。之后,将所得溶液冷却(温水温度设定:60.0℃)。在观察到结晶出现后(结晶温度:61.5℃),将混合物在59.4~61.5℃搅拌30分钟。将混合物分段冷却(高于50.0℃的温水温度设定为40.0℃;高于40.0℃的温水温度设定为30.0℃;高于30.0℃的温水温度设定为20.0℃;高于20.0℃的温度设定为7.0℃;高于15.0℃的温度设定为-10.0℃;并且之后将混合物静置),并然后在4.8~10.0℃下搅拌一小时。析出的晶体通过过滤而分离,并用30.0L乙醇洗涤,以获得5.25kg 7-{(3S,4S)-3-[(环丙基氨基)甲基]-4-氟吡咯烷-1-基}-6-氟-1-(2-氟乙基)-8-甲氧基-4-氧-1,4-二氢喹啉-3-羧酸盐的湿的晶体。析出晶体的过滤速率较高,晶体甚至可以以工业规模容易地过滤。所得的晶体在减压下在50.0℃的温度设定下干燥约13小时,得到4.83kg 7-{(3S,4S)-3-[(环丙基氨基)甲基]-4-氟吡咯烷-1-基}-6-氟-1-(2-氟乙基)-8-甲氧基-4-氧-1,4-二氢喹啉-3-羧酸盐(晶体A)(收率:72.6%)。

[0126] 粉末X射线衍射的结果示于图1。如在图1中可见的,在4.9°、10.8°、12.9°、18.2°、21.7°、24.7°和26.4°出现峰,并在10.8°、12.9°、和24.7°找到特征峰。

[0127] 热分析(TG/DTA)的结果示于图4。如在图4中可见的,在差热分析(DTA)中,仅有因分解引起的放热峰在210℃出现,没有观察到其它吸热峰和放热峰。在热重(TG)分析中,在150℃,至少100℃之前没有观察到重量损失。

[0128] 元素分析(%):为C₂₁H₂₄F₃N₃O₄·HCl

[0129] 计算值:C,53.00;H,5.30;N,8.83.

[0130] 测量值:C,53.04;H,5.18;N,8.83.

[0131] ¹H-NMR(DMSO-d₆,400MHz) δ(ppm):0.77-0.81(2H,m),0.95-1.06(2H,m),2.80-2.90(2H,m),3.21-3.24(1H,m),3.35-3.39(1H,m),3.57(3H,s),3.65-3.78(3H,m),4.13(1H,dd,J=41.8,13.1Hz),4.64-4.97(3H,m),5.14(1H,dd,J=32.7,15.6Hz),5.50(1H,d,J=53.7Hz),7.80(1H,d,J=13.7Hz),8.86(1H,s),9.44(2H,br s),15.11(1H,br s).

[0132] ESI MS(正)m/z:440(M+H)⁺.

[0133] (实施例2)

[0134] 7-{(3S,4S)-3-[(环丙基氨基)甲基]-4-氟吡咯烷-1-基}-6-氟-1-(2-氟乙基)-8-甲氧基-4-氧-1,4-二氢喹啉-3-羧酸盐水合物(晶体B)

[0135] 将30.0g(63.0mmol)在参照实施例1中得到的7-{(3S,4S)-3-[(环丙基氨基)甲基]-4-氟吡咯烷-1-基}-6-氟-1-(2-氟乙基)-8-甲氧基-4-氧-1,4-二氢喹啉-3-羧酸盐

盐加到600mL 2-丙醇与90.0mL水的溶剂混合物中,并将混合物加热以溶解(内部温度:72℃)。然后将溶液冷却。在观察到结晶出现后(内部温度:49℃),将混合物在结晶温度附近(内部温度:48~49℃)搅拌5分钟。将溶液从结晶温度开始加热,直至内部温度增加约10℃,并在该温度下搅拌30分钟(内部温度:48~60℃)。将溶液逐渐冷却(每分钟冷却约1℃),并于10℃或更低搅拌1小时(内部温度:2~10℃)。将析出的晶体过滤,并用143mL 2-丙醇与7.5mL水的溶剂混合物洗涤,获得34.5g 7-[(3S,4S)-3-[(环丙基氨基)甲基]-4-氟吡咯烷-1-基]-6-氟-1-(2-氟乙基)-8-甲氧基-4-氧-1,4-二氢喹啉-3-羧酸盐水合物(晶体B)的白色粉末。

[0136] 粉末X射线衍射的结果示于图2。如在图2中可见的,在4.8°、9.4°、17.7°、22.8°、25.8°和27.0°出现峰,并在9.4°和17.7°找到特征峰。

[0137] 热分析的结果示于图5。如在图5中可见的,在差热分析(DTA)中,当温度从室温升至100℃时观察到因脱水引起的吸热峰(图5中为75.9℃),并在142.3℃和210℃观察到放热峰。在热重(TG)分析中,直至100℃观察到7.01%的重量损失。

[0138] 卡尔费休水含量确定中的测量值为7%。

[0139] 基于卡尔费休水含量确定中的测量值而计算的化合物:水的摩尔比为1:2。此外,热重(TG)分析中直至100℃的重量损失与卡尔费休水含量确定中的测量值对应,且在差热分析(DTA)中当温度从室温增加到约100℃时清楚地观察到吸热峰。换言之,意识到,发生了由室温到约100℃的加热所引起的结晶结构中结晶水的解吸,且所得的晶体被鉴定为水合晶体。

[0140] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ (ppm): 0.77-0.81 (2H, m), 0.98-1.00 (2H, m), 2.79-2.93 (2H, m), 3.22 (1H, dd, $J=8.4, 12.2\text{Hz}$), 3.58 (3H, s), 3.65-3.81 (3H, m), 4.13 (1H, dd, $J=13.2, 42.1\text{Hz}$), 4.81-4.97 (2H, m), 5.15 (1H, dd, $J=15.7, 32.8\text{Hz}$), 5.55 (1H, d, $J=53.8\text{Hz}$), 7.79 (1H, dd, $J=2.4, 13.2\text{Hz}$), 8.85 (s, 1H), 9.56 (2H, brs), 15.07 (1H, brs)。

[0141] (实施例3~7)

[0142] 如实施例2那样得到化合物(1)的盐酸盐,除使用表1所示的溶剂比和溶剂量条件外。表1示出水活性的值和所得晶体的类型。

[0143] [表1]

[0144]

	结晶溶剂的比率	溶剂的量(相对于1 g 粗盐酸盐的溶剂量)	水活性值	晶体
实施例1	EtOH:H ₂ O = 15:1	32 mL	0.33	晶体A
实施例3	EtOH:H ₂ O = 10:1	22 mL	0.43	晶体A
实施例4	EtOH:H ₂ O = 41:9	4 mL	0.67	晶体B
实施例2	IPA:H ₂ O = 20:3	23 mL	0.77	晶体B
实施例5	IPA:H ₂ O = 10:1	22 mL	0.67	晶体B
实施例6	IPA:H ₂ O = 94:6	50 mL	0.52	晶体B
实施例7	IPA:H ₂ O = 97:3	100 mL	0.33	晶体A

[0145] EtOH:乙醇, IPA:2-丙醇

[0146] (实施例8)

[0147] 7-[(3S,4S)-3-[(环丙基氨基)甲基]-4-氟吡咯烷-1-基]-6-氟-1-(2-氟乙基)-8-甲氧基-4-氧-1,4-二氢喹啉-3-羧酸盐水合物(晶体B)

[0148] 将1g 7-[(3S,4S)-3-[(环丙基氨基)甲基]-4-氟吡咯烷-1-基]-6-氟-1-(2-氟乙基)-8-甲氧基-4-氧-1,4-二氢喹啉-3-羧酸盐(晶体A)铺在陪替氏培养皿(petri dish)上,并放置在已经放置有饱和硫酸钾溶液的干燥器中。将晶体A在25℃下储存1周,以获得7-[(3S,4S)-3-[(环丙基氨基)甲基]-4-氟吡咯烷-1-基]-6-氟-1-(2-氟乙基)-8-甲氧基-4-氧-1,4-二氢喹啉-3-羧酸盐水合物(晶体B)。

[0149] (实施例9)

[0150] 7-[(3S,4S)-3-[(环丙基氨基)甲基]-4-氟吡咯烷-1-基]-6-氟-1-(2-氟乙基)-8-甲氧基-4-氧-1,4-二氢喹啉-3-羧酸甲磺酸盐

[0151] 将3.36L丙酮加至178g根据参照实施例3合成的7-[(3S,4S)-3-[(环丙基氨基)甲基]-4-氟吡咯烷-1-基]-6-氟-1-(2-氟乙基)-8-甲氧基-4-氧-1,4-二氢喹啉-3-羧酸,并将混合物加热以溶解。将59.1g甲磺酸的0.48L丙酮溶液在约40℃的内部温度下(所得溶液在下文中称为溶液混合物)逐滴加至该溶液。将溶液混合物在约40℃的内部温度下搅拌0.5小时。将溶液混合物冷却,并在10℃或更低的内部温度下搅拌0.5小时。析出的晶体通过过滤分离,用1.44L丙酮洗涤,并在减压下于50℃干燥2小时,以得到198g的粗7-[(3S,4S)-3-[(环丙基氨基)甲基]-4-氟吡咯烷-1-基]-6-氟-1-(2-氟乙基)-8-甲氧基-4-氧-1,4-二氢喹啉-3-羧酸甲磺酸盐。

[0152] 将1.98L的丙酮与水(5:1)的溶剂混合物加到198g粗产物中,并将混合物加热以溶解。溶液经由过滤器而过滤,容器用2.96L丙酮洗涤。将滤出液与洗涤液合并,并将混合物在室温下搅拌。在析出晶体后,将混合物搅拌15分钟,加热,并在35~41℃的内部温度下搅拌0.5小时。将混合物冷却,并在10℃或更低的内部温度下搅拌0.5小时。析出的晶体通过过滤分离,并用0.99L丙酮洗涤。将湿的晶体(136g)在减压下于40℃干燥19小时,之后在50℃干燥约4小时,得到133g的7-[(3S,4S)-3-[(环丙基氨基)甲基]-4-氟吡咯烷-1-基]-6-氟-1-(2-氟乙基)-8-甲氧基-4-氧-1,4-二氢喹啉-3-羧酸甲磺酸盐的晶体。

[0153] 粉末X射线衍射的结果示于图3。如在图3中可见的,在9.9°、14.1°、16.6°、19.8°、22.3°和28.0°出现峰,并在9.9°、14.1°和28.0°观察到特征峰。

[0154] 热分析(TG/DTA)的结果示于图6。如在图6中可见的,在差热分析(DTA)中,在213.1℃观察到因熔融引起的吸热峰,并在220.2℃观察到因分解引起的放热峰。没有观察到其它吸热峰和放热峰。在热重(TG)分析中,直至200℃,至少100℃,没有观察到重量损失。

[0155] 熔点(热板法):207~210℃(分解)

[0156] $[\alpha]_D^{28}$ -176(c 1.0, H₂O)

[0157] IR(KBr法);1727,1626,1466,1227,1059cm⁻¹

[0158] 元素分析(%):为C₂₁H₂₄F₃N₃O₄·CH₄O₃S

[0159] 计算值:C,49.34;H,5.27;N,7.85.

[0160] 测量值:C,49.49;H,5.15;N,7.62.

[0161] ¹H NMR(DMSO-d₆,400MHz) δ(ppm):0.78-0.92(4H,m),2.35(3H,d,J=1.7Hz),2.73-2.87(2H,m),3.28(1H,dd,J=12.8,7.0Hz),3.42(1H,dd,J=13.0,6.6Hz),3.58(3H,s),3.65-3.76(3H,m),4.13(1H,ddt,J=42.1,12.9,2.8Hz),4.66-4.97(3H,m),5.08-5.22(1H,

m), 5.46 (1H, d, J=53.6Hz), 7.80 (1H, d, J=13.6Hz), 8.78-8.93 (3H, m), 15.07 (1H, brs).

[0162] ESI MS (正) m/z: 440 (M+H)⁺.

[0163] (实施例10)

[0164] 7-[(3S,4S)-3-[(环丙基氨基)甲基]-4-氟吡咯烷-1-基]-6-氟-1-(2-氟乙基)-8-甲氧基-4-氧-1,4-二氢喹啉-3-羧酸盐 (晶体A)

[0165] 将7.07kg在参照实施例5中得到粗的7-[(3S,4S)-3-[(环丙基氨基)甲基]-4-氟吡咯烷-1-基]-6-氟-1-(2-氟乙基)-8-甲氧基-4-氧-1,4-二氢喹啉-3-羧酸盐加到50L乙醇与9.0L净化水的溶剂混合物中,并将混合物加热以溶解。将得到的溶液经由过滤器过滤,并用20.0L乙醇与1.0L净化水的溶剂混合物洗涤。在确认溶解后,将80.0L加热的乙醇(99.5)在70.6~71.4℃加至溶液。将溶液冷却(温水温度设定:60.0℃)。在观察到结晶出现后(结晶温度:61.4℃),将混合物在60.0~61.4℃搅拌30分钟。将混合物分段冷却(以40.0℃的温水温度设定冷却至50.0℃;以30.0℃的温水温度设定冷却至40.0℃;以20.0℃的温水温度设定冷却至30.0℃;以7.0℃的温度设定冷却至20.0℃;以-10.0℃的温度设定冷却至15.0℃;然后静置),然后在1.2~10.0℃搅拌一小时。析出的晶体通过过滤而分离,并用25.0L乙醇洗涤以获得4.52kg 7-[(3S,4S)-3-[(环丙基氨基)甲基]-4-氟吡咯烷-1-基]-6-氟-1-(2-氟乙基)-8-甲氧基-4-氧-1,4-二氢喹啉-3-羧酸盐的湿晶体。将湿晶体在50.0℃的温度设定下在减压下干燥约14小时,得到4.07kg的7-[(3S,4S)-3-[(环丙基氨基)甲基]-4-氟吡咯烷-1-基]-6-氟-1-(2-氟乙基)-8-甲氧基-4-氧-1,4-二氢喹啉-3-羧酸盐(晶体A)(收率:73.4%)。

[0166] 元素分析(%): 为C₂₁H₂₄F₃N₃O₄ · HCl

[0167] 计算值: C, 53.00; H, 5.30; N, 8.83.

[0168] 测量值: C, 52.80; H, 5.35; N, 8.82

[0169] ¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ (ppm): 0.71-0.86 (2H, m), 0.90-1.07 (2H, m), 2.73-2.98 (2H, m), 3.15-3.29 (1H, m), 3.30-3.45 (1H, m), 3.58 (3H, s), 3.63-3.83 (3H, m), 4.13 (1H, dd, J=42.1, 13.2Hz), 4.64-5.00 (3H, m), 5.15 (1H, dd, J=32.8, 15.7Hz), 5.52 (1H, dt, J=53.8, 2.9Hz), 7.80 (1H, d, J=13.7Hz), 8.86 (1H, s), 9.55 (2H, brs), 15.11 (1H, brs).

[0170] ESI MS (正) m/z: 440 (M+H)⁺.

[0171] (测试实施例1)

[0172] 对盐酸盐晶体(晶体A)、盐酸水合物晶体(晶体B)、盐酸盐晶体(晶体C)和甲磺酸盐晶体的储存稳定性测试

[0173] 在用不透明容器将化合物(1)的盐酸盐晶体(晶体A)、盐酸水合物晶体(晶体B)、盐酸盐晶体(晶体C)和甲磺酸盐晶体储存在40℃和75%相对湿度的密闭或开放条件下之后,通过HPLC来测量这些晶体的量。

[0174] HPLC条件: 使用GL Sciences Inc.制造的Inertsil ODS-3V并具有4.6mm的内径、15cm的长度和5μm粒径的柱。所使用的流动相为流动相A和流动相B的混合物。将稀释的磷酸(1→1000)用作流动相A,并将用于液相色谱的甲醇用作流动相B。流动相A的比率在0~10分钟从65%变为70%,在10~20分钟从70%变为65%,并在20~40分钟从65%变为20%,并在40~45分钟保持在20%,以控制浓度梯度,将流动相以每分钟1mL的流量供应。所使用的测量波长为294nm。

[0175] 表2示出当将盐酸盐晶体(晶体A)、盐酸盐水合物晶体(晶体B)、盐酸盐晶体(晶体C)、甲磺酸盐晶体和游离晶体在40℃和75%RH的条件下储存时在不同时间的剩余未改变晶体的量的分析结果。

[0176] [表2]

[0177] 盐酸盐晶体(晶体A)、盐酸盐水合物晶体(晶体B)、盐酸盐晶体(晶体C)、甲磺酸盐晶体和游离晶体的储存稳定性(40℃/75%RH)

[0178]

晶体形式	初始	2 周		4 周	
		开放条件	密闭条件	开放条件	密闭条件
晶体 A	99.52	ND	ND	99.51	99.52
晶体 B	99.59	ND	ND	99.64	99.65
晶体 C	99.75	99.47	99.37	ND	ND
甲磺酸盐晶体	95.18	ND	ND	95.89	96.09
游离晶体	95.18	95.27	95.13	95.35	95.00

[0179] ND=无数据

[0180] 从表2清晰得出,在晶体C中,发现未改变的晶体的量在2周时减少,因此储存稳定性不高。然而,在晶体A、晶体B和甲磺酸盐晶体中,在4周时未观察到未改变晶体的量的变化,因此,如同游离晶体,它们是稳定的。

[0181] (测试实施例2)

[0182] 对盐酸盐晶体(晶体A)、甲磺酸盐晶体和游离晶体针对光的储存稳定性的测试

[0183] 表3示出当将晶体A、甲磺酸盐晶体和游离晶体在使用D65荧光灯的照射下储存时在不同时间的剩余未改变晶体的量的分析结果。

[0184] [表3]

[0185] 盐酸盐晶体(晶体A)、甲磺酸盐晶体和游离晶体针对光(D65照射)的储存稳定性

[0186]

晶体形式	初始	总照射量 (lx·hrs)				
		110,000	220,000	530,000	860,000	1,280,000
晶体 A	98.68	97.74	97.43	97.32	96.32	91.33
甲磺酸盐晶体	98.83	98.01	97.5	96.91	95.37	95.11
游离晶体	96.12	77.71	75.31	66.34	49.82	44.85

[0187] 在游离晶体中,发现即使在110,000lx·hrs时,未改变晶体的量也显著降低。另一方面,在晶体A和甲磺酸盐晶体中,在该照射量下几乎没有观察到变化。发现晶体A和甲磺酸盐晶体的量在1,280,000lx·hrs时减少。然而,游离晶体在1,280,000lx·hrs的减少量为50%或更多。因此,发现晶体A和甲磺酸盐晶体的稳定性有显著改善。

[0188] (测试实施例3)

[0189] 盐酸盐晶体(晶体A)、盐酸盐水合物晶体(晶体B)、甲磺酸盐晶体和游离晶体在水

中的溶解性测试

[0190] 表4示出盐酸盐晶体(晶体A)、盐酸盐水合物晶体(晶体B)、甲磺酸盐晶体和游离晶体在水中的溶解性。

[0191] [表4]

[0192]

晶体形式	溶解性 (mg/mL)
晶体形式A	>10
晶体形式B	>10
甲磺酸盐晶体	>10
游离晶体	<1

[0193] 游离晶体的溶解性为1mg/mL或更低。另一方面,晶体A、晶体B和甲磺酸盐晶体的溶解性为10mg/mL或更高,水中溶解性得到明显改善。

[0194] 工业应用性

[0195] 本发明可提供安全的、不仅具有较强的抗菌作用而且对传统抗菌剂效果较差的抗菌菌有效的7-{(3S,4S)-3-[(环丙基氨基)甲基]-4-氟吡咯烷-1-基}-6-氟-1-(2-氟乙基)-8-甲氧基-4-氧-1,4-二氢喹啉-3-羧酸的盐酸盐晶体、盐酸盐水合物晶体和甲磺酸盐晶体。这些晶体具有较高的水中溶解性以及高储存稳定性。根据本发明的方法,可以以稳定的方式独立地提供盐酸盐、盐酸盐水合物和甲磺酸盐的晶体。这些盐酸盐、盐酸盐水合物和甲磺酸盐可以选择性地用作药物。

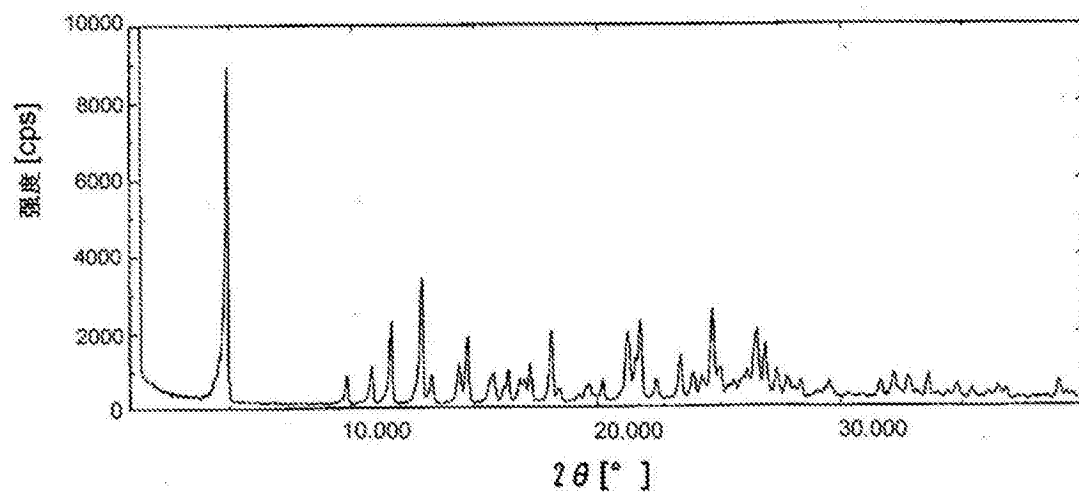


图1

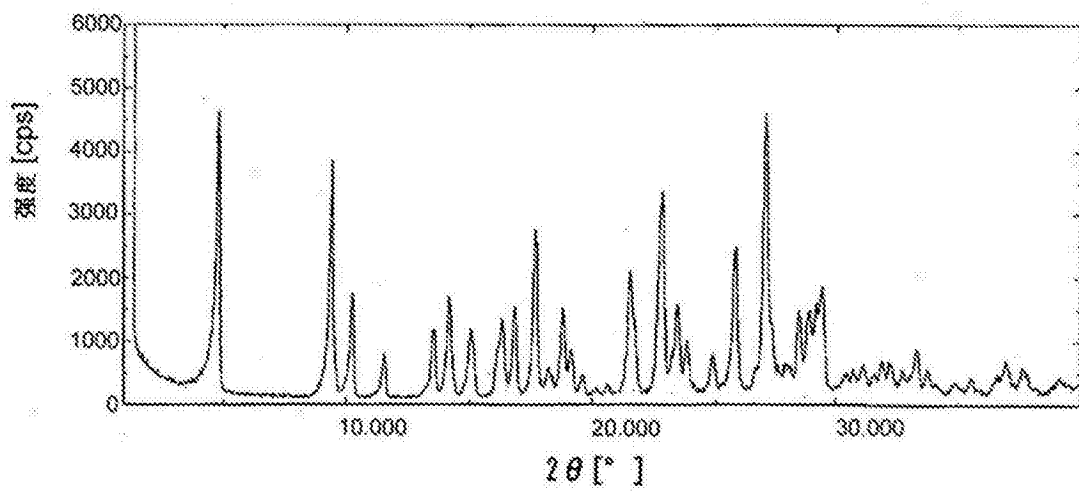


图2

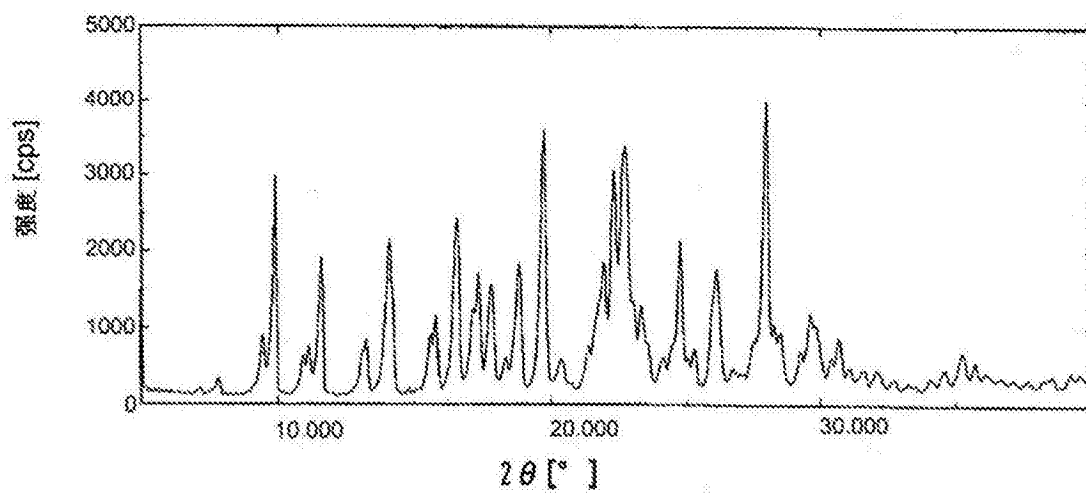


图3

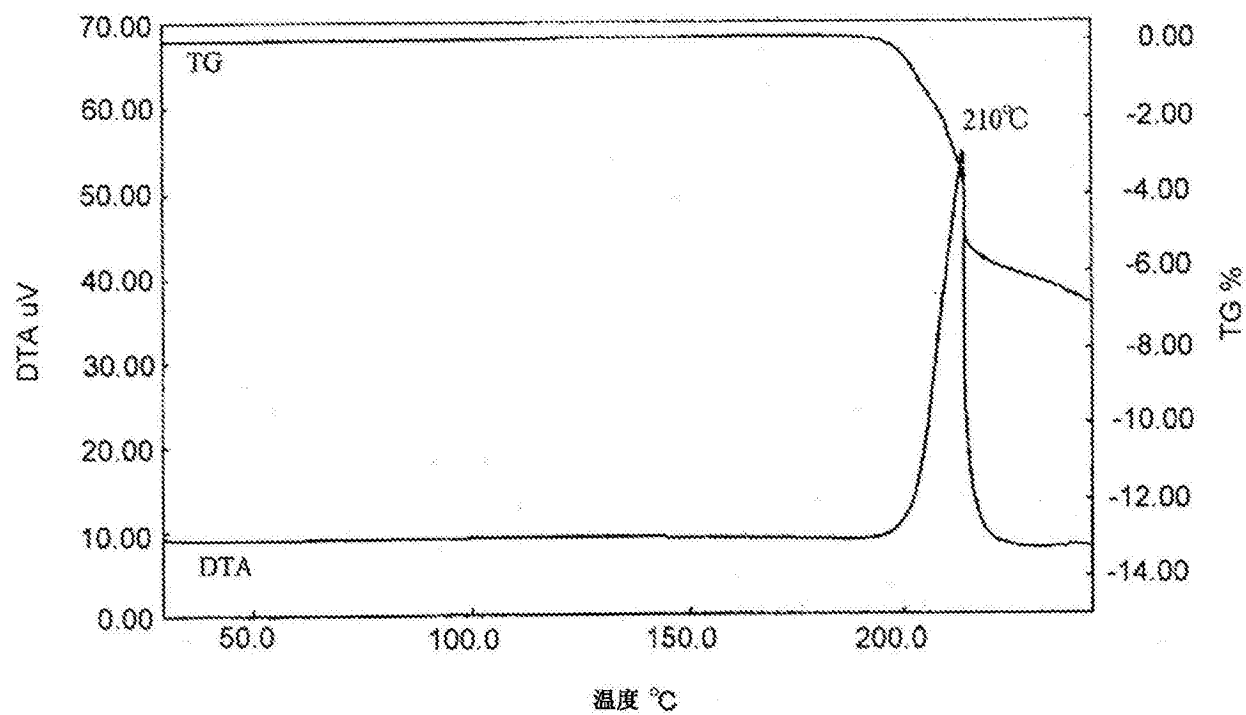


图4

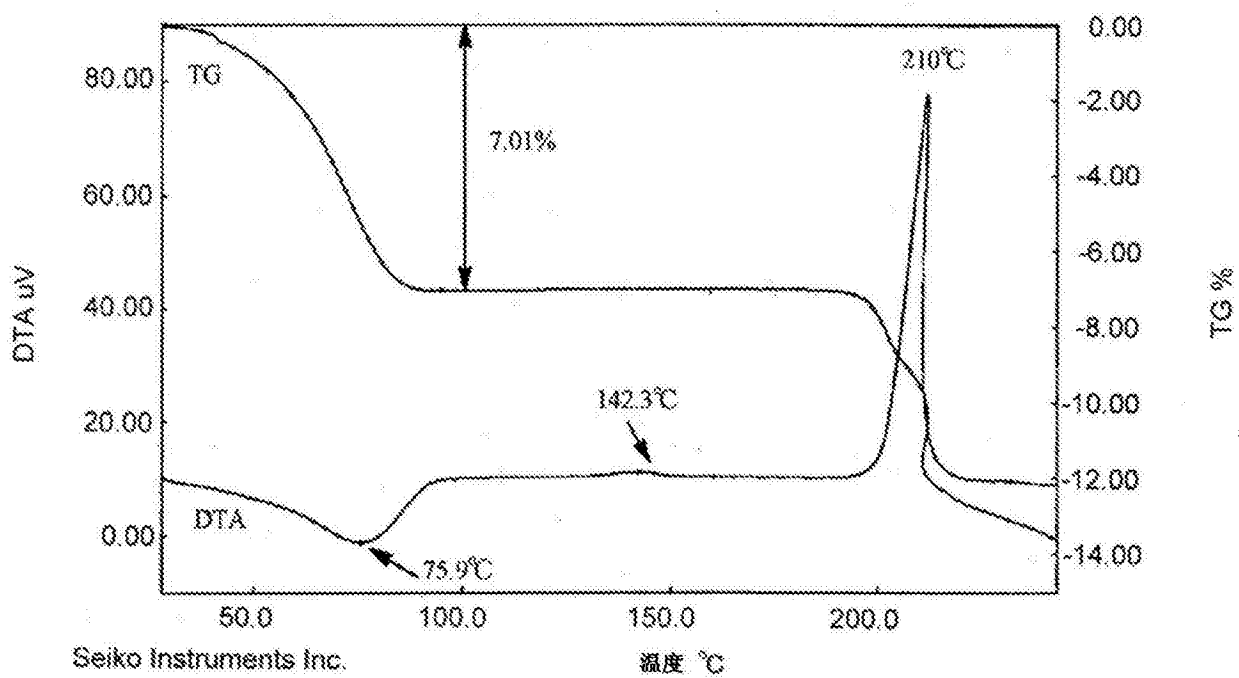


图5

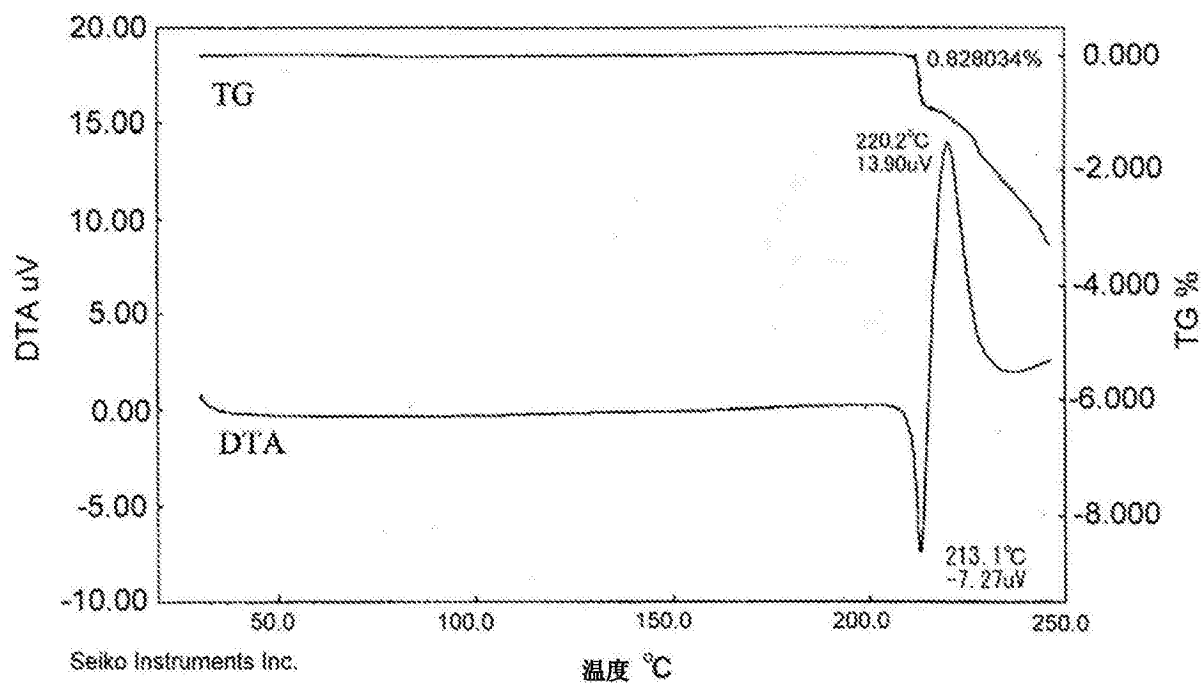


图6