



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
 ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2001117525/04, 15.11.1999

(24) Дата начала действия патента: 15.11.1999

(30) Приоритет: 25.11.1998 DE 19854356.5

(43) Дата публикации заявки: 27.09.2003

(45) Опубликовано: 27.02.2005 Бюл. № 6

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: WO 9731001 A, 28.08.1997. RU 98117814 A, 20.06.2000.

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу: 25.06.2001

(86) Заявка РСТ:
EP 99/08775 (15.11.1999)

(87) Публикация РСТ:
WO 00/31075 (02.06.2000)

Адрес для переписки:
103064, Москва, ул. Казакова, 16, НИИР
Канцелярия "Патентные поверенные Квашнин,
Сапельников и партнеры", В.П.Квашнину

(72) Автор(ы):

ХИММЛЕР Томас (DE),
ХАЛЕНБАХ Вернер (DE),
РАСТ Хуберт (DE)

(73) Патентообладатель(ли):

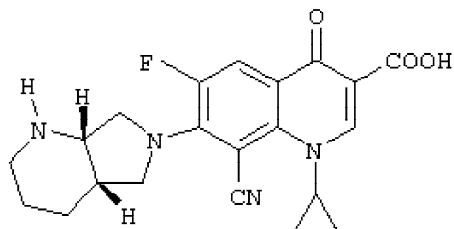
БАЙЕР АКЦИЕНГЕЗЕЛЬШАФТ (DE)

(54) 8-ЦИАН-1-ЦИКЛОПРОПИЛ-7-(1S,6S-2,8- ДИАЗАБИЦИКЛО[4,3,0]НОНАН-8-ИЛ)-6-ФТОР-1,4-ДИГИДРО-4-ОКСО-3-ХИНОЛИНКАРБОНОВАЯ КИСЛОТА КРИСТАЛЛИЧЕСКОЙ МОДИФИКАЦИИ А И ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО, ОБЛАДАЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕМ ПРОТИВ ПАТОГЕННЫХ БАКТЕРИЙ

(57) Реферат:

Описывается

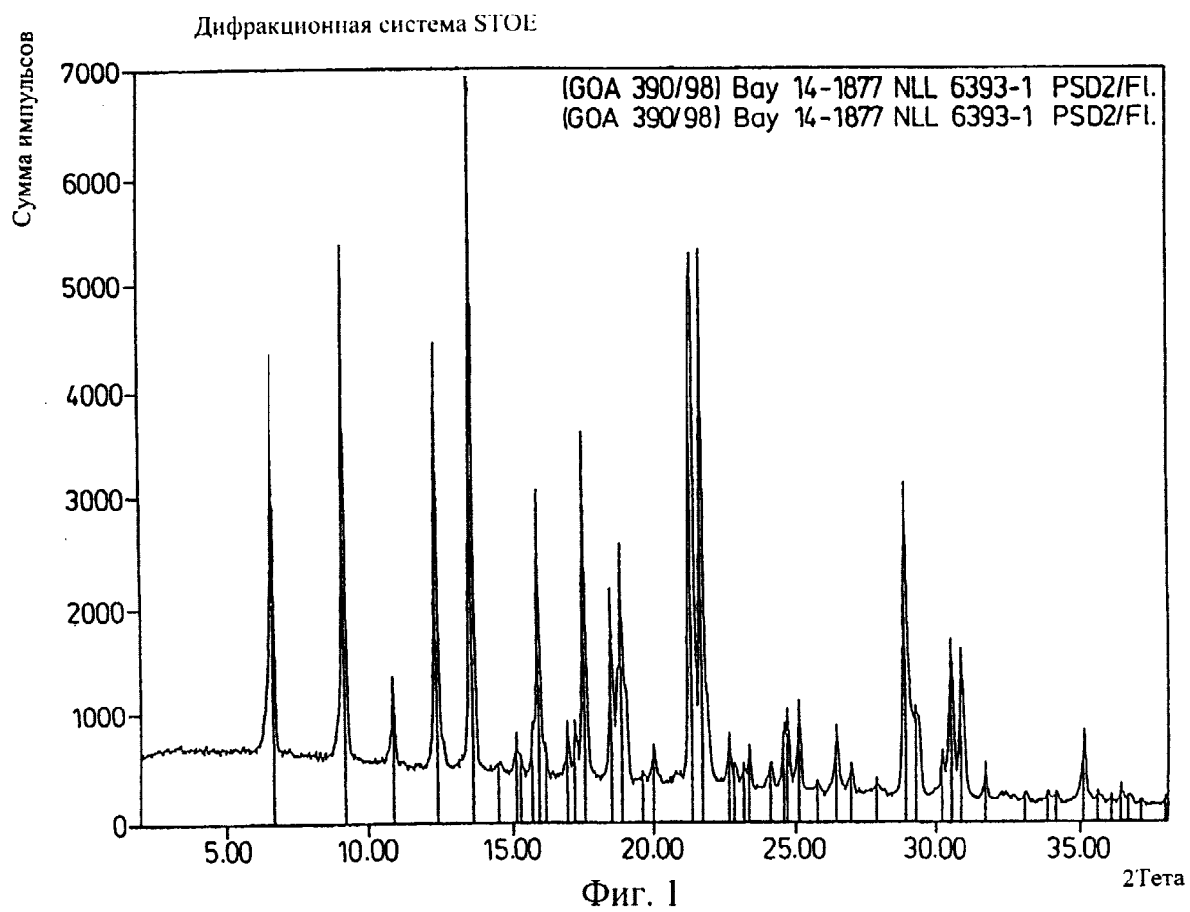
8-циан-1-циклопропил-7-(1S,6S-2,8-диазабицикло-[4.3.0]нонан-8-ил)-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбонová кислота формулы (I)



(I)

кристаллической модификации А и лекарственное средство, обладающее действием против патогенных бактерий. Полученная кристаллическая модификация является стабильной и не превращается даже при длительном хранении в другую кристаллическую модификацию или аморфную форму. 2 н. и 2 з.п. ф-лы, 4 ил.

RU 2 2 4 7 1 2 2 C 2



RU 2 2 4 7 1 2 2 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 247 122** ⁽¹³⁾ **C2**
(51) Int. Cl.⁷ **C 07 D 471/04, A 61 K**
31/4709, A 61 P 31/04

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21), (22) Application: **2001117525/04, 15.11.1999**

(24) Effective date for property rights: **15.11.1999**

(30) Priority: **25.11.1998 DE 19854356.5**

(43) Application published: **27.09.2003**

(45) Date of publication: **27.02.2005 Bull. 6**

(85) Commencement of national phase: **25.06.2001**

(86) PCT application:
EP 99/08775 (15.11.1999)

(87) PCT publication:
WO 00/31075 (02.06.2000)

Mail address:
103064, Moskva, ul. Kazakova, 16, NIIR
Kantsel'jarija "Patentnye poverennye Kvashnin,
Sapel'nikov i partnery", V.P.Kvashninu

(72) Inventor(s):

KhIMMLER Tomas (DE),
KhALENBAKh Verner (DE),
RAST Khubert (DE)

(73) Proprietor(s):

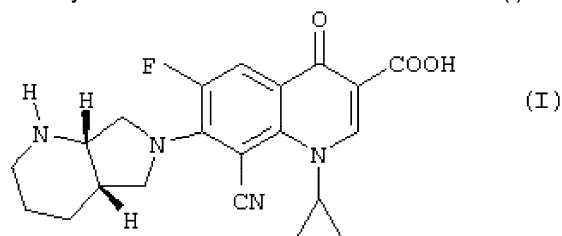
BAJER AKTsiENGEZEL'ShAFT (DE)

(54) **8-CYANO-1-CYCLOPROPYL-7-(1S,6S)-2,8-DIAZABICYCLO- [4.3.0]-NONANE-8-YL)-6- FLUORO-1,4-DIHYDRO-4-OXO-3-QUINOLINE CARBOXYLIC ACID WITH CRYSTALLINE MODIFICATION A AND DRUG ELICITING EFFECT AGAINST PATHOGENIC MICROORGANISMS**

(57) Abstract:

FIELD: organic chemistry, antibacterial agents.

SUBSTANCE: invention describes
8-cyano-1-cyclopropyl-7-(1S,6S)-2,8-diazabicyclo-[4.3.0]-nonane-8-yl)-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoline carboxylic acid of the formula (I):

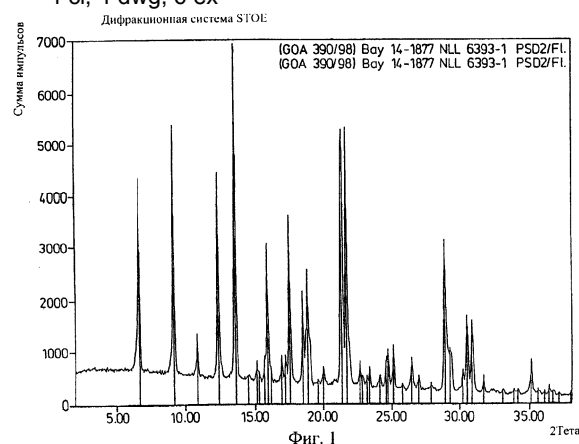


with the crystalline modification A and a drug eliciting effect against pathogenic microorganisms. The prepared crystalline modification shows stability and doesn't transform to another crystalline modification or amorphous form being even at

prolonged storage.

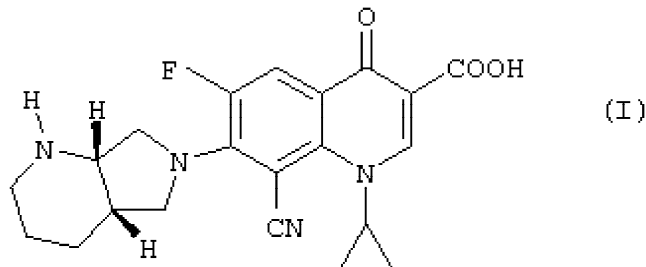
EFFECT: improved and valuable properties of compound.

4 cl, 4 dwg, 6 ex



Настоящее изобретение относится к определенной кристаллической модификации известной замещенной хинолинкарбоновой кислоты, более конкретно к 8-циан-1-циклопропил-7-(1S,6S-2,8-диазацикло[4.3.0]нонан-8-ил)-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоте кристаллической модификации А и лекарственному средству, обладающему действием против патогенных бактерий.

8-циан-1-циклопропил-7-(1S,6S-2,8-диазацикло[4.3.0]нонан-8-ил)-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновая кислота формулы (I) будет в дальнейшем обозначаться как CCDC



CCDC известна из DE-A 19633805 или заявки WO 97/31001. Она получается соответственно путем взаимодействия 7-хлор-8-циан-1-циклопропил-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты с (1S,6S)-2,8-диазацикло-[4.3.0]нонаном в смеси диметилформамида и ацетонитрила в присутствии основания. После смешения с водой CCDC экстрагируется из воды дихлорметаном и путем удаления экстрагента выделяется. При этом получается порошок, который никакой однозначной кристаллической модификации не проявляет. Порошок, напротив, по большей части аморфен и может содержать смесь различных кристаллических модификаций. Если случайно образуется единая кристаллическая модификация, то не ясно, как она может экстрагироваться и получаться в определенном виде. Для приготовления лекарственных средств имеется, однако, условие, что для биологически активного вещества, которое может существовать в различных кристаллических модификациях, однозначно указывается, в какой кристаллической модификации оно применяется для производства лекарственного средства.

Этот отчасти аморфный порошок, способ изготовления которого выше был вкратце описан, кроме того, гигроскопичен. Аморфные твердые вещества и в особенности гигроскопичные твердые вещества плохо поддаются переработке в галеновые препараты, так как они, к примеру, могут иметь низкий насыпной вес и неудовлетворительную текучесть. Кроме того, в случае применения гигроскопичных веществ требуются специальные рабочая техника и устройства, чтобы получить воспроизводимые результаты, например, в отношении содержания биологически активного вещества или стабильности выпускаемых твердых препаратов.

Задачей изобретения является предоставление определенной кристаллической модификации CCDC, которая на основе своих физических свойств, в особенности свойств кристаллов и поведения по отношению к воде не проявляет вышеуказанных недостатков при изготовлении галеновых форм.

Поставленная задача решается предлагаемой 8-циан-1-циклопропил-7-(1S,6S-2,8-диазацикло[4.3.0]нонан-8-ил)-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислотой (CCDC) кристаллической модификации А, имеющей рентгено-дифрактограмму со следующими рефлексами (2 θ) с повышенной и средней интенсивностью:

2θ (2 θ)
6,70
8,92
12,44
13,66
15,96

17,60

21,42

21,78

28,97

5 Характеристическая рентгено-дифрактограмма порошка CCDC модификации А также представлена на фиг.1.

Согласно данному изобретению, CCDC кристаллической модификации А отличается от других форм CCDC, кроме того, рядом дальнейших свойств. Эти свойства могут использоваться по отдельности или совместно с остальными параметрами для

10 характеристики предложенной CCDC кристаллической модификации А.

CCDC кристаллической модификации А отличается, например, тем, что имеет температуру плавления 249-252 ° С, определенную с помощью дифференциального-термического анализа (ДТА). Характеристическая диаграмма ДТА представлена на фиг.2.

15 CCDC кристаллической модификации А далее отличается тем, что имеет измеренный в КВг инфракрасный спектр, показанный на фиг.3.

CCDC кристаллической модификации А далее отличается способом ее получения, заключающимся в том, что CCDC неизвестной модификации или аморфную CCDC растворяют в воде или смеси спирта и воды при нагревании, затем добавляют спирт и

20 после охлаждения до комнатной температуры выпавшее твердое вещество отделяют.

В качестве спирта предпочтительно применяют этанол и изопропанол.

Неожиданным оказалось то, что CCDC кристаллической модификации А является стабильной и не превращается даже при длительном хранении в другую кристаллическую модификацию или аморфную форму. Кроме того, по сравнению с аморфным CCDC

25 кристаллической модификации А менее склонна к поглощению воды из воздуха. По этим причинам она хорошо подходит для изготовления таблеток и других твердых лекарственных форм. Благодаря своей стабильности она придает таким лекарственным формам желаемую продолжительную устойчивость при хранении. Поэтому кристаллическая модификация А позволяет определенным и целенаправленным образом

30 изготавливать стабильные твердые лекарственные средства на основе CCDC.

CCDC кристаллической модификации А обладает эффективным действием против патогенных бактерий в сфере медицины и ветеринарии. Ее широкий спектр применения соответствует спектру применения CCDC.

Рентгено-дифрактограмма для характеристики CCDC кристаллической модификации А

35 была получена на трансмиссионном дифрактометре STADI-P с месточувствительным детектором (PSD2) фирмы STOE.

Температура плавления была получена методом ДТА на приборе DSC 820 фирмы Mettler-Toledo. При этом нагрев пробы CCDC кристаллической модификации А производился на воздухе в алюминиевом тигле со скоростью 10 К/мин.

40 ИК-спектр был получен в КВг с применением прибора FTS 60A фирмы Biorad.

Следующие примеры иллюстрируют изобретение. Использованные в них разбавители и основания являются особенно предпочтительными.

Сравнительный пример

Смесь

3,07

г

45 7-хлор-8-циан-1-циклопропил-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты, 1,39 г (1S,6S)-2,8-диазабицикло [4.3.0]нонана, 2,24 г 1,4-диазабицикло[2.2.2]октана (DABCO), 29,5 мл диметилформамида и 29,5 мл ацетонитрила перемешивают в течение 16 часов при комнатной температуре.

Реакционную смесь упаривают в ротационном вакуумном испарителе при температуре

50 бани в 60° С и получаемый остаток смешивают с 10 мл воды. Получаемый раствор доводят разбавленной соляной кислотой до pH 7 и выпавший твердый осадок отфильтровывают. Фильтрат трижды встряхивают с дихлорметаном, взятым по 20 мл. Органическую фазу сушат над сульфатом натрия, фильтруют и упаривают фильтрат на вакуумном

ротационном испарителе при температуре водяной бани в 60° С. Получают 2,4 г твердого вещества светло-коричневого цвета, которое имеет показанную на фиг.4 рентгено-дифрактограмму, по которой оно в основном является аморфным.

Полученное согласно данному примеру твердое вещество при относительной влажности воздуха в 95% (установленной путем использования имеющего осадок насыщенного раствора $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$) поглощает в пределах дня 17 вес.% воды.

Пример 1

617 г CCDC любой модификации растворяют в 6170 мл хлороформа. Добавляют 100 г сульфата натрия, перемешивают 5 минут и затем фильтруют через 50 г кизельгура, который затем промывают 100 мл хлороформа. Растворитель отгоняют в ротационном вакуумном испарителе до остаточного давления 10 мбар, причем получают стекловидный остаток. К этому остатку добавляют 740 мл воды и 740 мл этанола и подогревают до 60° С до тех пор, пока все не перейдет в раствор. Этот раствор добавляют затем в 17 литров кипящего этанола. Дают кипеть еще 5 минут и затем охлаждают в течение часа до 35° С. Выпавшие кристаллы отсасывают и примерно 16 часов при 20° С и затем при 30° С сушат в вакууме до постоянства веса.

Получают 530 г твердого вещества, которое имеет представленную на фиг.1 рентгено-дифрактограмму, представленную на фиг.2 диаграмму ДТА, представленный на фиг.3 ИК-спектр.

Полученное согласно данному примеру твердое вещество при относительной влажности воздуха в 95% (установленной путем использования имеющего осадок насыщенного раствора $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$) поглощает в пределах дня примерно 3 вес.% воды.

Пример 2

2 г CCDC неизвестной модификации растворяют в 4 мл воды. Добавляют 4 мл изопропанола, затем реакционную смесь медленно нагревают при перемешивании и затем добавляют еще 32 мл изопропанола. Полученный прозрачный раствор нагревают до температуры кипения. При этом раствор начинает мутнеть, и за короткое время выделяются кристаллы. После трехминутной флегмы нагрев прекращают, и смесь оставляют стоять без перемешивания в течение 3-4 часов. Затем отсасывают твердое вещество, промывают изопропанолом и затем сушат на воздухе до постоянства веса. Получают 1,54 г твердого вещества, которое имеет рентгено-дифрактограмму, идентичную с представленной на фиг.1, ДТА диаграмму, идентичную с представленной на фиг.2, и ИК-спектр, идентичный с представленным на фиг.3.

Формула изобретения

1.

8-циан-1-циклопропил-7-(1S,6S-2,8-диазабицикло[4.3.0]нонан-8-ил)-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновая кислота (CCDC) кристаллической модификации А, имеющая рентгено-дифрактограмму со следующими рефлексами (2 тэта) с повышенной и средней интенсивностью.

2θ(2 тэта)

6,70

8,92

12,44

13,66

15,96

17,60

21,42

21,78

28,97

2.

8-циан-1-циклопропил-7-(1S,6S-2,8-диазабицикло[4.3.0]нонан-8-ил)-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновая кислота (CCDC) кристаллической модификации А по п.1, имеющая

определенную с помощью ДТА температуру плавления 249-252°C.

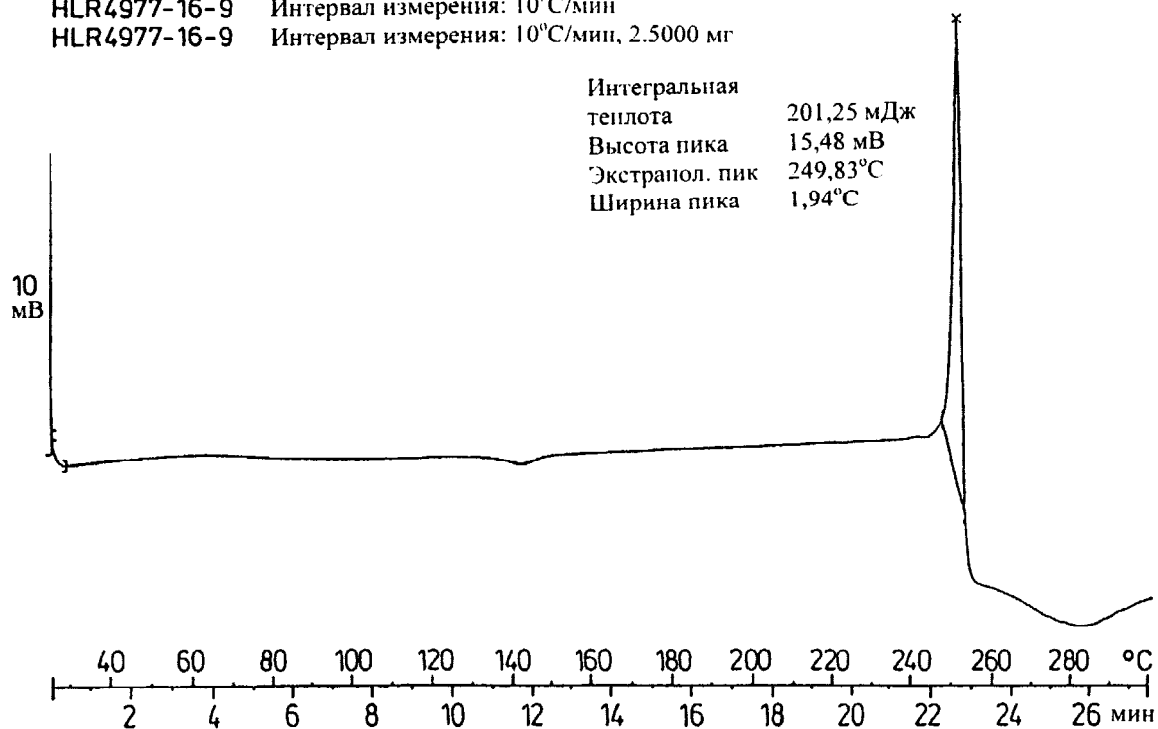
3.

8-циан-1-циклопропил-7-(1S,6S-2,8-диазабицикло[4.3.0]нонан-8-ил)-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновая кислота (CCDC) кристаллической модификации А по п.1 или 2, получаемая путем растворения в воде или смеси вода - спирт CCDC неизвестной модификации или аморфной CCDC и осаждения при нагревании после добавления спирта.

4. Лекарственное средство, обладающее действием против патогенных бактерий, отличающееся тем, что оно содержит наряду с обычными вспомогательными веществами и наполнителями CCDC модификации А по одному из пп.1-3.

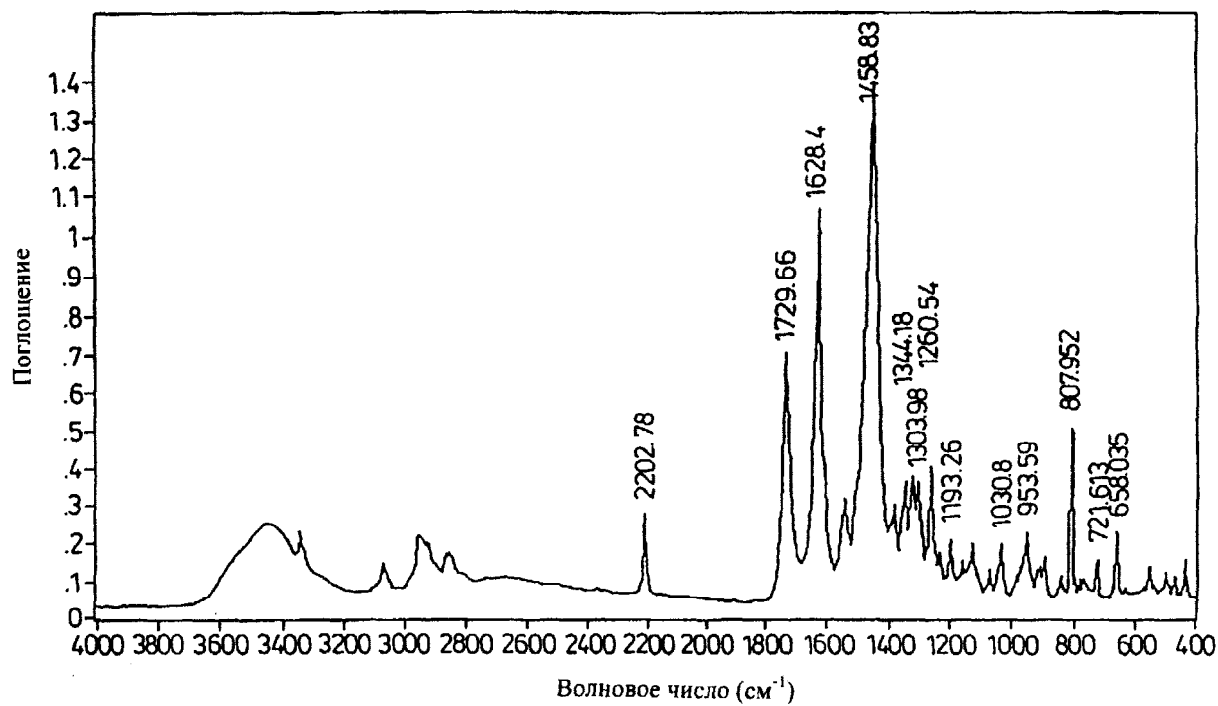
HLR4977-16-9 Интервал измерения: 10°C/мин
HLR4977-16-9 Интервал измерения: 10°C/мин, 2.5000 мг

Интегральная
теплота 201,25 мДж
Высота пика 15,48 мВ
Экстрапол. пик 249,83°C
Ширина пика 1,94°C



Фиг. 2

Модификация А



Фиг. 3

