公告本

I234565

申請日期	88.11.15
案號	88119809
類別	C07D 471/04, A61K 31/4709, A61P 31/04

A4
C4

（以上各欄由本局填註）

發明 ~~新型~~ 專利說明書

一、發明 ~~新型~~ 名稱	中文	8-氰基-1-環丙基-7-(1S, 6S-2,8-二氮雜雙環[4.3.0]壬-8-基)-6-氟-1,4-二氫-4-氧基-3-喹啉羧酸之半鹽酸鹽
	英文	Semi-hydrochloride of 8-cyano-1-cyclopropyl-7-(1S,6S-2,8-diazabicyclo[4.3.0]-nonan-8-yl)-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinolinecarboxylic acid
二、發明 ~~創作~~ 人	姓名	1. 席默勒 (Thomas HIMMLER) 2. 哈伯特 (Hubert RAST)
	國籍	1.－2.皆德國籍
	住、居所	1.德國奧登城史可耐街 1b Schöne Aussicht 1 b, 51519 Odenthal, Germany 2.德國利佛可生城奧夫街 77a Auf dem Bruch 77a, 51381 Leverkusen, Germany
三、申請人	姓名（名稱）	德商拜耳廠股份有限公司 Bayer Aktiengesellschaft
	國籍	德國
	住、居所（事務所）	德國利佛可生城拜耳工業區 D 51368 D 51368 Leverkusen, Bayerwerk, Federal Republic of Germany
	代表人姓名	白羅夫 (Dr. Rolf Braun) 羅勞斯 (Dr. Klaus Reuter)

裝、訂、線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

（由本局填寫）

承辦人代碼：	A6 B6
大　　類：	
ＩＰＣ分類：	

本案已向：

德　國（地區）　申請專利，申請日期：西元 1998 年 11 月 25 日　案號：19854357.3　，☑有　□無主張優先權

有關微生物已寄存於：　　，寄存日期：　　，寄存號碼：

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄）

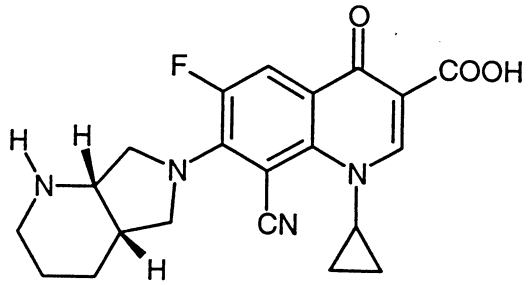
裝　訂　線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

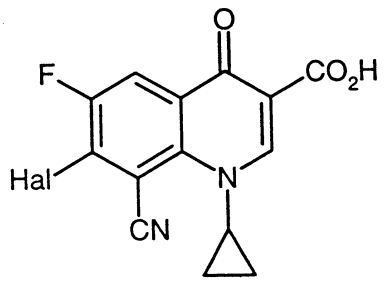
五、發明說明 (1　)

本發明相關於 8-氰基-1-環丙基-7-(1S,6S-2,8-二氮雜雙環[4.3.0]壬-8-基)-6-氟-1,4-二氫-4-氧基-3-喹啉羧酸之半鹽酸鹽，相關於其製備方法，以及相關於其所包含之抗細菌組成物。在下文中，將式(I)之 8-氰基-1-環丙基-7-(1S,6S-2,8-二氮雜雙環[4.3.0]壬-8-基)-6-氟-1,4-二氫-4-氧基-3-喹啉羧酸稱作為 CCDC。



(I)

CCDC 係從 DE-A 19 633 805 或 PCT 申請案號 97 903 260.4 所知。其係在溶於適當溶劑中之輔助鹼的存在下，經由將式(II)之 7-氯-8-氰基-1-環丙基-6-氟-1,4-二氫-4-氧基-3-喹啉羧酸



(II),

其中

Hal代表氟，或較佳代表氯

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

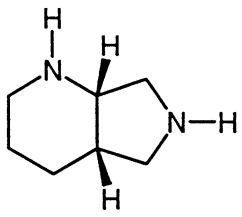
訂

線

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明(2　)

與式(III)之(1S,6S)-2,8-二氮雜雙環[4.3.0]壬烷

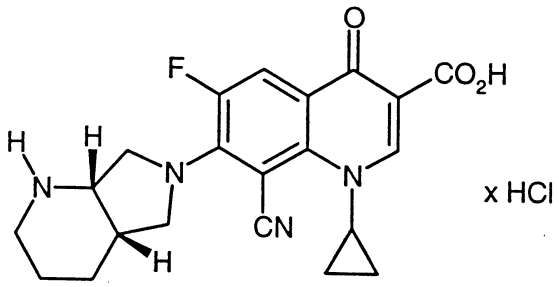


(III)

反應而製備得。

可用式(I)之 CCDC 製備約 0.02%強度之水溶液。就實際應用上而言（用於注射之溶液或口服給藥形式），此溶解度並不足夠。已知係將許多其他的喹諾酮羧酸以特定鹽類的形式用於此配劑中。適合此目的之鹽類有喹諾酮羧酸之鹽類（如羧酸鹼金屬鹽），或者是酸加成產物（經取代喹諾酮之胺基上鹼性中心質子化）。經常使用之酸加成產物為，例如甲磺酸鹽、甲苯磺酸鹽以及鹽酸鹽。鹽酸鹽係以特別簡單之方式來製備，彼等為醫藥上可接受且較中性化合物有更好的溶解度。

從 WO 97/31001 可得知式(IV) CCDC 鹽酸鹽。



(IV)

彼等係具有 X-射線粉末繞射圖、差示熱分析(DTA)以

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝　訂　線

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（3　）

及紅外光譜圖(IR)特徵。

其 X-射線粉末繞射圖具有列於底下表 1 高及中強度（>30%相對強度）之反射訊號(2 忒他)。

表 1:　式(IV) CCDC 鹽酸鹽之 X-射線粉末繞射圖

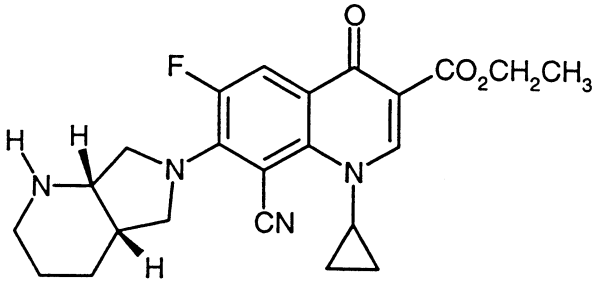
2θ(2 忒他)
6.70
13.11
15.63
25.69
25.90

式(IV) CCDC 鹽酸鹽之 X-射線粉末繞射圖亦示於圖 1 中。

經由 DTA 所測定式(IV) CCDC 鹽酸鹽之熔點，係從 305℃至 307℃（分解）。差示熱圖係示於圖 2。

式(IV) CCDC 鹽酸鹽之 IR 光譜圖係示於圖 3。

式(IV) CCDC 鹽酸鹽原則上係經由已知方法所製備。因此，例如可將溶於水中之式(I) CCDC 溶液與莫耳當量之 HCl 混合，並將該溶液蒸發至乾。另外的方法則是在水性鹽酸中水解式(V) 8-氰基-1-環丙基-7-(1S,6S-2,8-二氮雜雙環[4.3.0]壬-8-基)-6-氟-1,4-二氫-4-氧基-3-喹啉羧酸乙酯，



(V)

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

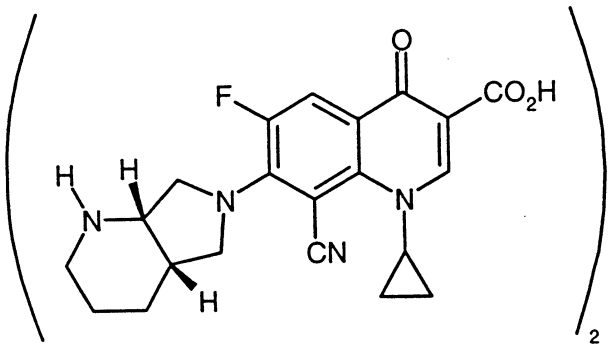
裝　訂　線

五、發明說明（4　）

並單離出沈澱的式(IV) CCDC 鹽酸鹽。

可用式(IV) CCDC 鹽酸鹽來製備溶於水強度約為 2.8% (w/w)之溶液。因此，其係比式(I) CCDC 較易溶解於水中，但並未達所有配劑中所需要的程度。

根據本發明，令人驚奇地發現到，式(VI) CCDC 半鹽酸鹽



(VI)

在水中具有特別高的溶解度。可用式(VI) CCDC 半鹽酸鹽來製備溶於水強度為 19% (w/w)之溶液。

因此，本發明在於提供式(VI) CCDC 半鹽酸鹽結晶，其特徵，特別是在於其具有如表 2 中所給高及中強度（>30%相對強度）反射訊號之 X-射線粉末繞射圖。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（5　）

表 2:　式(VI) CCDC 半鹽酸鹽之 X-射線粉末繞射圖

2θ(2 忒他)
5.86
6.90
7.26
8.98
9.35
10.13
10.68
10.97
12.41
13.67
14.57
14.89
15.73
16.07
16.47
16.87
17.78
18.91
19.81
20.04
20.62
20.75
20.93
21.46
21.74
22.92
25.36
25.71
26.98
27.58
28.24
30.61

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（6 ）

式(VI) CCDC 半鹽酸鹽之 X-射線粉末繞射圖係示於圖 4 中。

式(VI) CCDC 半鹽酸鹽之進一步特徵在於經差示熱分析，其熔點係從 278℃至 280℃。相應之差示熱圖係示於圖 5 中。

根據本發明之式(VI) CCDC 半鹽酸鹽，其另外之特徵為 KBr 中所測得之紅外光譜圖，如圖 6 所示。

未測定晶體形式之式(VI) CCDC 半鹽酸鹽，原則上可經由已知方法，例如將溶於水中之式(I) CCDC 溶液與半莫耳當量之 Hcl 混合並將溶液蒸發至乾而製備得。

同樣地，原則上可將溶於水中該等含量之式(I) CCDC 與式(IV) CCDC 鹽酸鹽以一對一之莫耳比例混合，使總濃度維持在小於 20%。隨後將結果溶液蒸發至乾。

此外，根據本發明，令人驚奇地發現到具有如上所述 X-射線粉末繞射圖及如上所述差示熱圖之式(VI) CCDC 半鹽酸鹽可直接製備得。

因此，本發明進一步係在提供式(VI) CCDC 半鹽酸鹽，其特徵為將式(II)之 7-鹵基-8-氰基-1-環丙基-6-氟-1,4-二氫-4-氧基-3-喹啉羧酸，其中鹵素代表氟，或較佳代表氯，與式(III)之(1S,6S)-2,8-二氮雜雙環[4.3.0]壬烷，若適當，於鹼的存在下，於底下稀釋劑或稀釋混合物其中之一：

a) 具有至少四個碳原子之脂族醇類，例如丁醇、異丁醇、2-丁醇、第三-丁醇、1-戊醇，

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（7）

b) 具有至少三個碳原子之脂族醇類，例如丙醇、異丙醇、丁醇、異丁醇、2-丁醇、第三-丁醇或 1-戊醇，與極性非質子性溶劑 N-甲基吡咯啶酮之混合物，

c) 丙醇與 N,N-二甲基甲醯胺混合物，

或

d) 乙醇與含三級胺鹼，如三丙胺、三丁胺、N-乙基嗎福啉、N-丙基嗎福啉及/或 N-丁基嗎福啉之 N-甲基-吡咯啶酮混合物，

進行反應。

於含根據 b)或 c)稀釋混合物之較佳製劑變體中，其混合比例係從 1：1 至 3：1，而於特別較佳具體實施例中，其係從 1：1 至 2：1。

根據含有依照 a)至 c)稀釋劑及稀釋混合物之製劑變體，適宜之鹼類為三級胺類，例如三乙胺、三丙胺、乙基二異丙胺（許尼希鹼）、三丁胺、N-乙基嗎福啉、N-丙基嗎福啉及 N-丁基嗎福啉。

於製劑變體 a)至 d)中，所給該等具體實施例較佳者係該等使用過量式(III) (1S,6S)-2,8-二氮雜雙環[4.3.0]壬烷。

於根據 a)至 d)之製劑變體中，每莫耳式(II)化合物，較佳係使用從 1 至 2 莫耳的鹼，特別較佳係從 1.1 至 1.5 莫耳的鹼。

於根據 a)至 d)之製劑變體中，反應係在大氣壓下或介於 1 至 100 巴之升壓下進行，較佳係介於 1 巴與 20 巴之間。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（8 ）

於根據 a)至 d)之製劑變體中，反應係在溫度介於 0℃至 200℃間下進行，較佳係介於 20℃至 150℃間。

式(VI) CCDC 半鹽酸鹽可自反應混合物中沈澱，並藉由吸濾而濾出。經由吸濾而過濾出的固體，若適當，可經由反應中所使用之乙醇清洗而純化。

用於製備 CCDC 之起始物質，式(II)和(III)，為已知（參照 DE-A 19 633 805）。

式(VI) CCDC 半鹽酸鹽於人類或獸醫領域中為高活性對抗致病細菌。其廣用範圍係與 CCDC 者相應。

用來描述 CCDC 鹽酸鹽和 CCDC 半鹽酸鹽晶型特性之 X-射線粉末繞射圖係使用來自斯托定位敏感性偵測器(PSD2)之透射繞射計 STADI-P 而獲得。

差示熱分析之熔點則是使用來自梅特勒－托勒多之 DSC 820 單元而獲得。將暴露於大氣中鋁坩鍋內之樣品使用 20 K/分鐘加熱。

使用來自伯樂之 FTS 60A 單元，獲得 KBr 下之 IR 光譜圖。

底下實施例係在說明本發明而非限制之。下面實施例中所述之稀釋劑/鹼系統係特別較佳者。

比較實施例

式(IV) CCDC 鹽酸鹽製備

最初，將 850 克 8-氰基-1-環丙基-7-(1S,6S-2,8-二氮雜雙環[4.3.0]壬-8-基)-6-氟-1,4-二氫-4-氧基-3-喹啉羧酸乙酯進料至 1600 毫升水和 800 毫升 10%強度鹽酸之混合物

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（9 ）

中。加熱此反應混合物至沸騰，隨著酯的加入溶液中而有產物立刻開始沈澱出。將此懸浮液於沸騰下加熱 3 小時。然後容許其冷卻至約 50℃時，並將 1500 毫升乙醇加入。經由吸濾將固體濾出，以 1000 毫升乙醇清洗之，並於 60℃下乾燥直至重量維持恆定。如此可獲得 845.5 克米黃色固體。

元素分析（$C_{21}H_{22}ClFN_4O_3$ 鹽酸鹽，分子量 432.89 之計算值）：

碳： 實驗值 58.2%（計算值 58.27%）

氫： 實驗值 5.1%（計算值 5.12%）

氯： 實驗值 8.1%（計算值 8.19%）

此產物具有 X-射線粉末繞射圖示於圖 1 中，差示熱圖示於圖 2 中，以及 IR 光譜圖示於圖 3 中。

式(VI) CCDC 半鹽酸鹽製備

實施例 1

最初，將 9.2 克 7-氯-8-氰基-1-環丙基-6-氟-1,4-二氫-4-氧基-3-喹啉羧酸進料至 30 毫升丁醇、18 毫升 N-甲基-吡咯啶酮及 4.85 克許尼希鹼之混合物中。將此混合物加熱至回流，然後並將 4.17 克(1S,6S)-2,8-二氮雜雙環[4.3.0]壬烷逐滴加入。待經逐滴加入完成後，於回流下連續攪拌 3 小時，然後容許其冷卻至室溫，並經由吸濾將固體濾出，以總共 20 毫升之丁醇清洗之並於 60 至 70℃下，於真空乾燥烘箱中乾燥直至重量維持恆定。

如此可獲得 8.54 克米黃色固體，其 X-射線粉末繞射

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（10）

圖示於圖 4 中，而差示熱圖則是示於圖 5 中。

元素分析（CCDC 半鹽酸鹽 $C_{21}H_{22.5}Cl_{0.5}FN_4O_3$，分子量 414.658 之計算值）：

氯： 實驗值 4.2%（計算值 4.275%）。

實施例 2

將 9.2 克 7-氯-8-氰基-1-環丙基-6-氟-1,4-二氫-4-氧基-3-喹啉羧酸、60 毫升丁醇和 4.85 克許尼希鹼混合物加熱至回流。將 4.17 克(1S,6S)-2,8-二氮雜雙環[4.3.0]壬烷逐滴加入，然後並將此混合物於回流下攪拌 3 小時。於室溫下，經由吸濾將固體濾出，以總共 20 毫升之丁醇清洗之，並乾燥至重量維持恆定。如此獲得 10.6 克米黃色固體，其差示熱圖係對應於式(VI) CCDC 半鹽酸鹽者。

元素分析（CCDC 半鹽酸鹽 $C_{21}H_{22.5}Cl_{0.5}FN_4O_3$，分子量 414.658 之計算值）：

碳： 實驗值 60.55%（計算值 60.83%）

氫： 實驗值 5.3%（計算值 5.23%）

氯： 實驗值 4.2%（計算值 4.275%）

氮： 實驗值 13.5%（計算值 13.51%）

氧： 實驗值 11.7%（計算值 11.58%）。

實施例 3

將 4.6 克 7-氯-8-氰基-1-環丙基-6-氟-1,4-二氫-4-氧基-3-喹啉羧酸、15 毫升丙醇、9 毫升 N-甲基吡咯啶酮和 2.42 克許尼希鹼混合物加熱至回流。將 2.08 克(1S,6S)-2,8-二氮雜雙環[4.3.0]壬烷逐滴加入，然後並將此混合物於回流下

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（11）

攪拌 3 小時。於室溫下經由吸濾將固體濾出，以總共 10 毫升之丙醇清洗之，並乾燥至重量維持恆定。如此獲得 4.6 克米黃色固體，其差示熱圖係對應於 CCDC 半鹽酸鹽者。

元素分析（CCDC 半鹽酸鹽 $C_{21}H_{22.5}Cl_{0.5}FN_4O_3$，分子量 414.658 之計算值）：

氯： 實驗值 4.3%（計算值 4.275%）。

實施例 4

將 4.6 克 7-氯-8-氰基-1-環丙基-6-氟-1,4-二氫-4-氧基-3-喹啉羧酸、15 毫升丙醇、9 毫升 N-甲基吡咯啶酮和 2.42 克許尼希鹼混合物加熱至回流。將 2.08 克(1S,6S)-2,8-二氮雜雙環[4.3.0]壬烷逐滴加入，然後並將此混合物於回流下攪拌 3 小時。於室溫下經由吸濾將固體濾出，以總共 10 毫升之異丙醇清洗之，並乾燥至重量維持恆定。如此獲得 5.3 克米黃色固體。

元素分析（CCDC 半鹽酸鹽 $C_{21}H_{22.5}Cl_{0.5}FN_4O_3$，分子量 414.658 之計算值）：

氯： 實驗值 4.2%（計算值 4.275%）。

實施例 5

將 4.6 克 7-氯-8-氰基-1-環丙基-6-氟-1,4-二氫-4-氧基-3-喹啉羧酸、15 毫升 2-丁醇、9 毫升 N-甲基吡咯啶酮和 2.42 克許尼希鹼混合物加熱至回流。將 2.08 克(1S,6S)-2,8-二氮雜雙環[4.3.0]壬烷逐滴加入，然後並將此混合物於回流下攪拌 3 小時。於室溫下經由吸濾將固體濾出，以總共

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（12）

10 毫升之 2-丁醇清洗之，並乾燥至重量維持恆定。如此獲得 5.48 克米黃色固體，其差示熱圖係對應於式(VI) CCDC 半鹽酸鹽者。

元素分析（CCDC 半鹽酸鹽 $C_{21}H_{22.5}Cl_{0.5}FN_4O_3$，分子量 414.658 之計算值）：

氯： 實驗值 4.2%（計算值 4.275%）。

實施例 6

將 4.6 克 7-氯-8-氰基-1-環丙基-6-氟-1,4-二氫-4-氧基-3-喹啉羧酸、15 毫升異丁醇、9 毫升 N-甲基吡咯啶酮和 2.42 克許尼希鹼混合物加熱至回流。將 2.08 克(1S,6S)-2,8-二氮雜雙環[4.3.0]壬烷逐滴加入，然後並將此混合物於回流下攪拌 3 小時。於室溫下經由吸濾將固體濾出，以總共 10 毫升之異丁醇清洗之，並乾燥至重量維持恆定。如此獲得 4.99 克米黃色固體，其差示熱圖係對應於式(VI) CCDC 半鹽酸鹽者。

元素分析（CCDC 半鹽酸鹽 $C_{21}H_{22.5}Cl_{0.5}FN_4O_3$，分子量 414.658 之計算值）：

氯： 實驗值 4.2%（計算值 4.275%）。

實施例 7

將 4.6 克 7-氯-8-氰基-1-環丙基-6-氟-1,4-二氫-4-氧基-3-喹啉羧酸、15 毫升第三-丁醇、9 毫升 N-甲基吡咯啶酮和 2.42 克許尼希鹼混合物加熱至回流。將 2.08 克(1S,6S)-2,8-二氮雜雙環[4.3.0]壬烷逐滴加入，然後並將此混合物於回流下攪拌 3 小時。於室溫下經由吸濾將固體濾出，以

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（13）

總共 10 毫升之第三-丁醇清洗之，並乾燥至重量維持恆定。如此獲得 5.38 克米黃色固體，其差示熱圖係對應於式(VI) CCDC 半鹽酸鹽者。

元素分析（CCDC 半鹽酸鹽 $C_{21}H_{22.5}Cl_{0.5}FN_4O_3$，分子量 414.658 之計算值）：

氯： 實驗值 4.2%（計算值 4.275%）。

實施例 8

將 4.6 克 7-氯-8-氰基-1-環丙基-6-氟-1,4-二氫-4-氧基-3-喹啉羧酸、15 毫升 1-戊醇、9 毫升 N-甲基吡咯啶酮和 2.42 克許尼希鹼混合物加熱至回流。將 2.08 克(1S,6S)-2,8-二氮雜雙環[4.3.0]壬烷逐滴加入，然後並將此混合物於回流下攪拌 3 小時。於室溫下經由吸濾將固體濾出，以總共 10 毫升之 1-戊醇清洗之，並乾燥至重量維持恆定。如此獲得 3.0 克米黃色固體，其差示熱圖係對應於式(VI) CCDC 半鹽酸鹽者。

元素分析（CCDC 半鹽酸鹽 $C_{21}H_{22.5}Cl_{0.5}FN_4O_3$，分子量 414.658 之計算值）：

氯： 實驗值 4.3%（計算值 4.275%）。

實施例 9

將 4.6 克 7-氯-8-氰基-1-環丙基-6-氟-1,4-二氫-4-氧基-3-喹啉羧酸、15 毫升乙醇、9 毫升 N-甲基吡咯啶酮和 3.47 克三丁胺混合物加熱至回流。將 2.08 克(1S,6S)-2,8-二氮雜雙環[4.3.0]壬烷逐滴加入，然後並將混合物於回流下攪拌 3 小時。於室溫下經由吸濾將固體濾出，以總共 10 毫升之

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（14）

乙醇清洗之，並乾燥至重量維持恆定。如此獲得 5.0 克米黃色固體，其差示熱圖係對應於式(VI) CCDC 半鹽酸鹽者。

元素分析（CCDC 半鹽酸鹽 $C_{21}H_{22.5}Cl_{0.5}FN_4O_3$，分子量 414.658 之計算值）：

氯： 實驗值 4.2%（計算值 4.275%）。

實施例 10

將 4.6 克 7-氯-8-氰基-1-環丙基-6-氟-1,4-二氫-4-氧基-3-喹啉羧酸、15 毫升乙醇、9 毫升 N-甲基吡咯啶酮和 2.16 克 N-乙基嗎福啉混合物加熱至回流。將 2.08 克(1S,6S)-2,8-二氮雜雙環[4.3.0]壬烷逐滴加入，然後並將此混合物於回流下攪拌 3 小時。於室溫下經由吸濾將固體濾出，以總共 10 毫升之乙醇清洗之，並乾燥至重量維持恆定。如此獲得 5.4 克米黃色固體。

元素分析（CCDC 半鹽酸鹽 $C_{21}H_{22.5}Cl_{0.5}FN_4O_3$，分子量 414.658 之計算值）：

氯： 實驗值 4.3%（計算值 4.275%）。

實施例 11

將 4.6 克 7-氯-8-氰基-1-環丙基-6-氟-1,4-二氫-4-氧基-3-喹啉羧酸、15 毫升丙醇、9 毫升 N,N-二甲基甲醯胺和 2.42 克許尼希鹼混合物加熱至回流。將 2.08 克(1S,6S)-2,8-二氮雜雙環[4.3.0]壬烷逐滴加入，然後並將此混合物於回流下攪拌 3 小時。於室溫下經由吸濾將固體濾出，以總共 10 毫升之丙醇清洗之，並乾燥至重量維持恆定。如此獲得

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（15）

4.4 克米黃色固體。

元素分析（CCDC 半鹽酸鹽 $C_{21}H_{22.5}Cl_{0.5}FN_4O_3$，分子量 414.658 之計算值）：

氯： 實驗值 4.2%（計算值 4.275%）。

5

圖式簡單說明

圖 1 表示式(IV)CCDC 鹽酸鹽之 X-射線粉末繞射圖

圖 2 表示式(IV)CCDC 鹽酸鹽之差示熱圖

圖 3 表示式(IV)CCDC 鹽酸鹽之 IR 光譜圖

10 圖 4 表示式(VI)CCDC 鹽酸鹽之 X-射線粉末繞射圖

圖 5 表示式(VI)CCDC 鹽酸鹽之差示熱圖

圖 6 表示式(VI)CCDC 鹽酸鹽之 IR 光譜圖

裝 訂 線

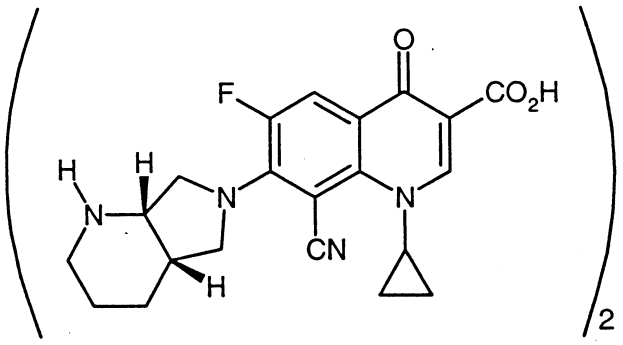
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4 規格（210 x 297 公釐）

A5
B5

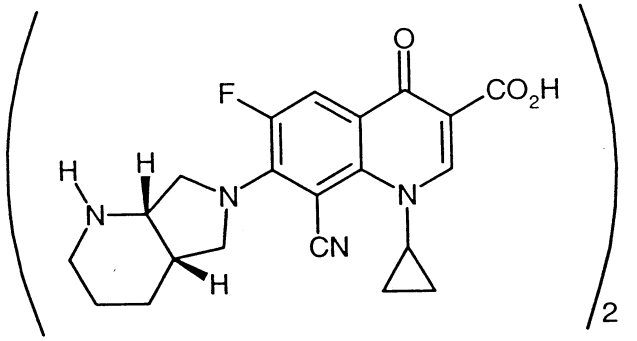
四、中文發明摘要（發明之名稱：8-氰基-1-環丙基-7-(1S,6S-2,8-二氮雜雙環[4.3.0]壬-8-基)-6-氟-1,4-二氫-4-氧基-3-喹啉羧酸之半鹽酸鹽）

本發明相關於 8-氰基-1-環丙基-7-(1S,6S-2,8-二氮雜雙環[4.3.0]壬-8-基)-6-氟-1,4-二氫-4-氧基-3-喹啉羧酸之半鹽酸鹽，其製備法，以及含彼等之抗細菌組成物。所述之8-氰基-1-環丙基-7-(1S,6S-2,8-二氮雜雙環[4.3.0]壬-8-基)-6-氟-1,4-二氫-4-氧基-3-喹啉羧酸半鹽酸鹽係如下式：



英文發明摘要（發明之名稱：Semi-hydrochloride of 8-chano-1-cyclopropyl-7-(1S,6S-2,8-diazabicyclo[4.3.0]-nonan-8-yl)-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinolinecarboxylic acid）

The present invention relates to a semi-hydrochloride of 8-cyano-1-cyclopropyl-7-(1S,6S-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan-8-yl)-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoline-carboxylic acid, to processes for its preparation and to antibacterial compositions comprising it. The semihydrochloride of 8-cyano-1-cyclopropyl-7-(1S,6S-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan-8-yl)-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinolinecarboxylic acid can be described by the following formula:



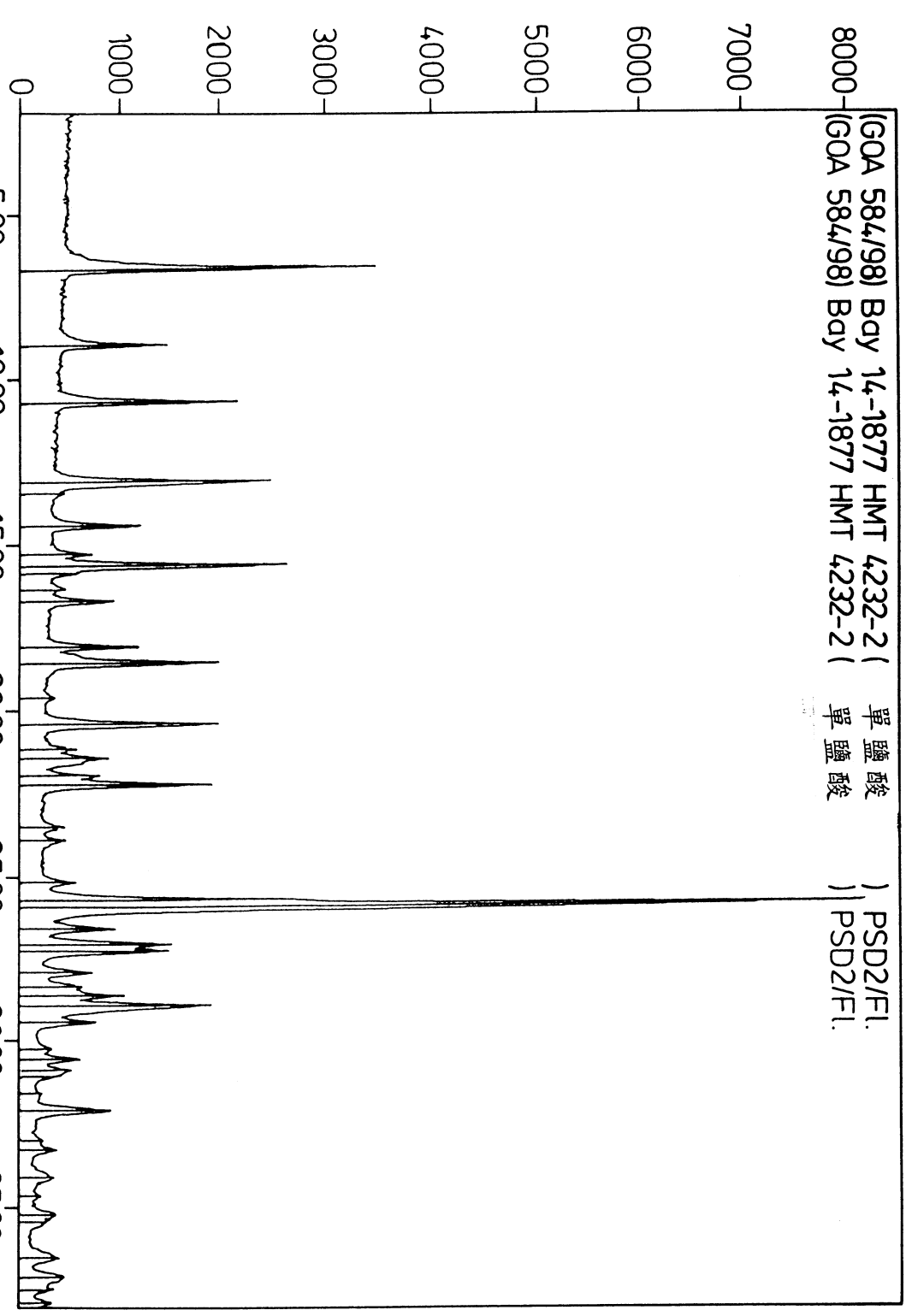
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐） 88395(9bayer)

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄）
裝
訂
線

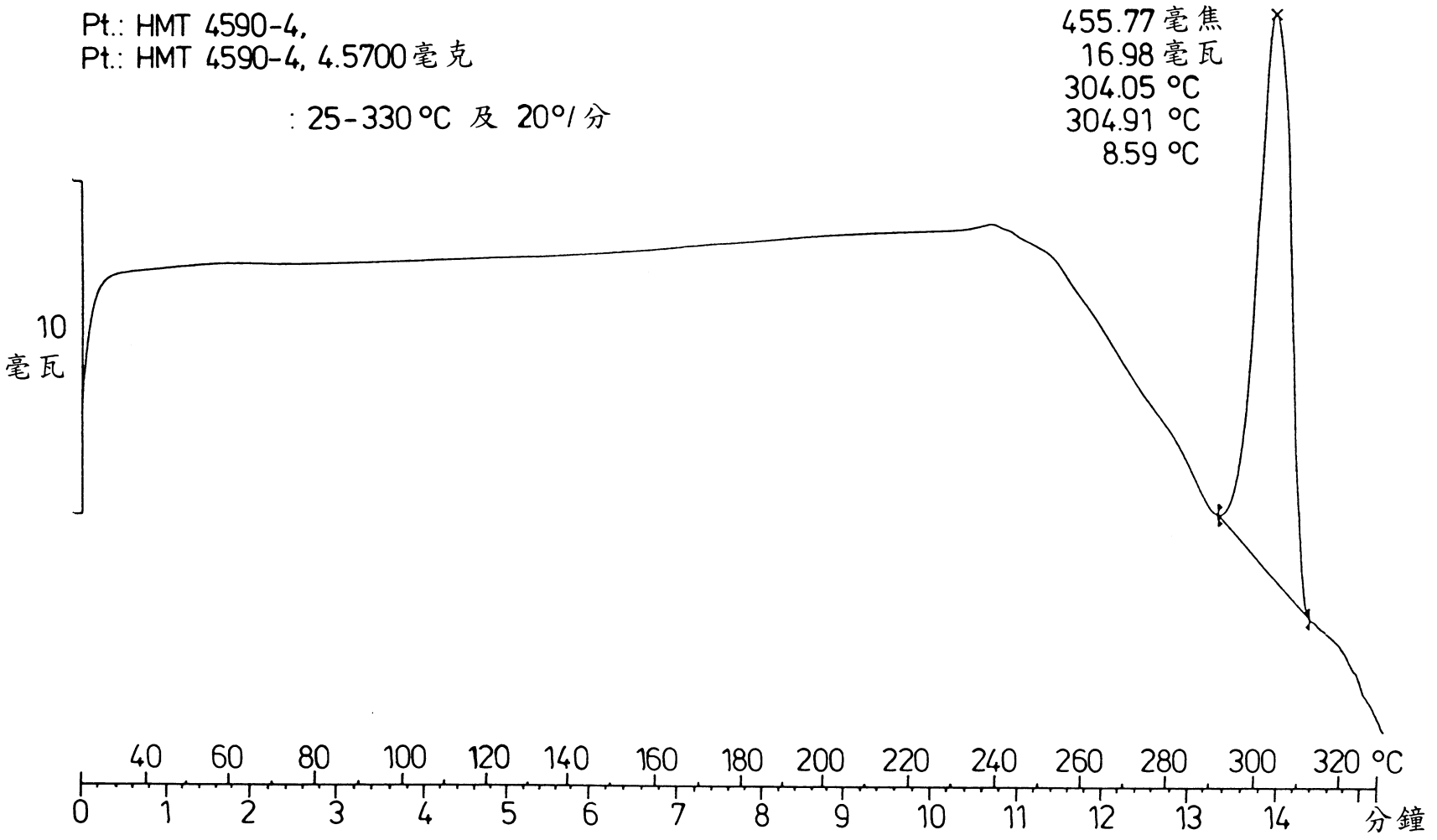
881980 9

圖 1



2 式他

圖 2


Pt.: HMT 4590-4,
Pt.: HMT 4590-4, 4.5700毫克
: 25-330 °C 及 20°/分
455.77毫焦
16.98毫瓦
304.05 °C
304.91 °C
8.59 °C
10
毫瓦
40 60 80 100 120 140 160 180 200 220 240 260 280 300 320 °C
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 分鐘

I234565

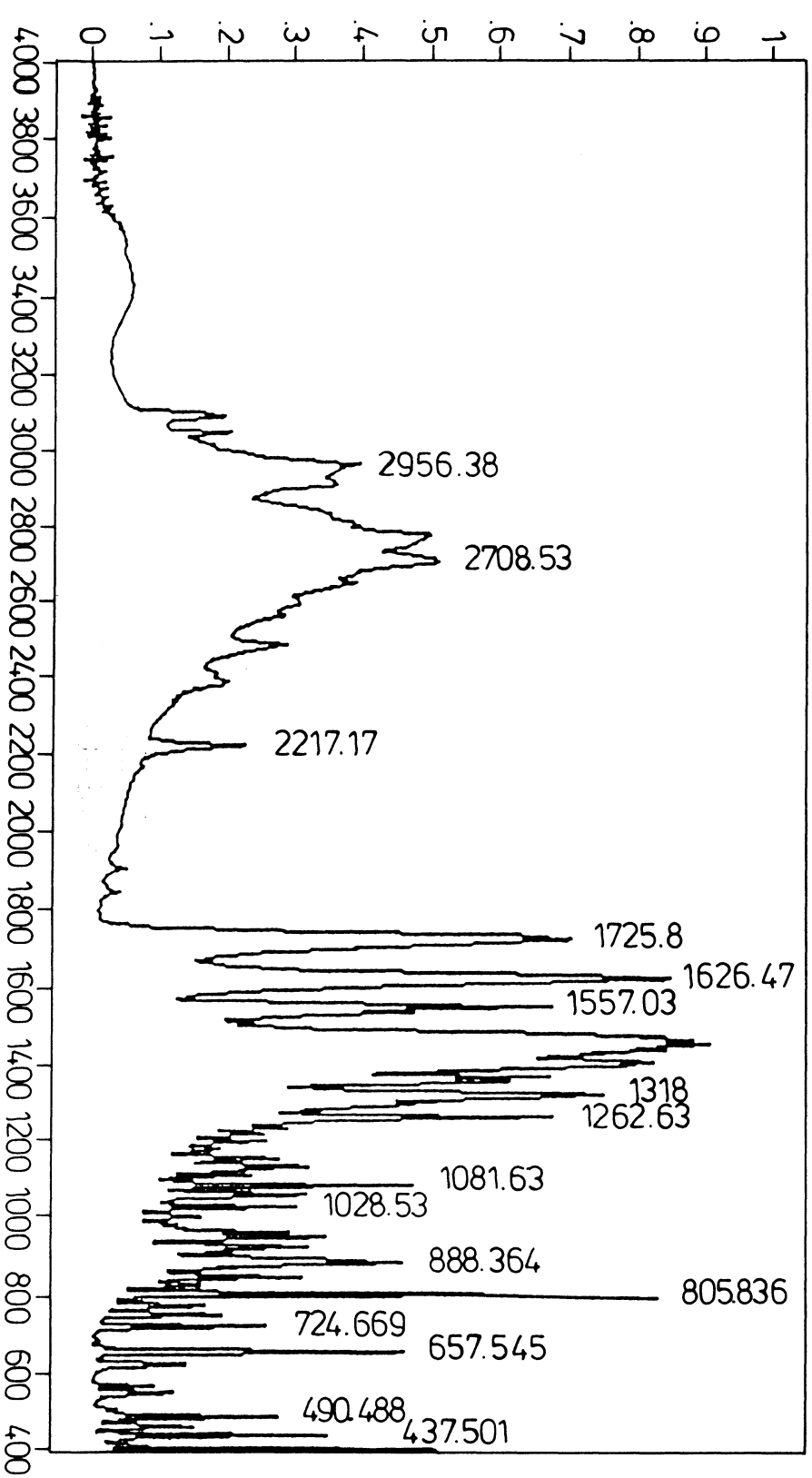
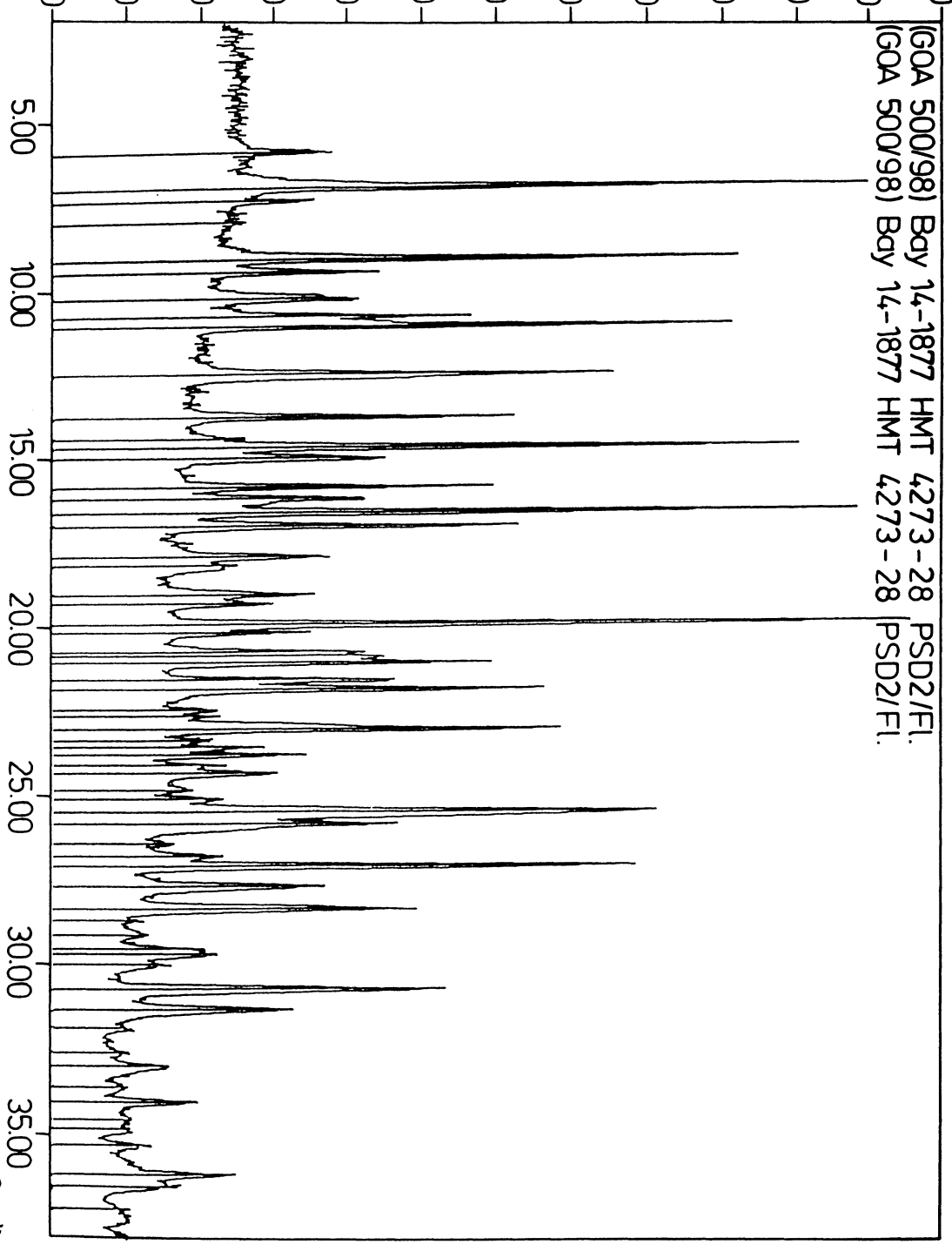

0
.1
.2
.3
.4
.5
.6
.7
.8
.9
1
4000
3800
3600
3400
3200
3000
2800
2600
2400
2200
2000
1800
1600
1400
1200
1000
800
600
400
2956.38
2708.53
2217.17
1725.8
1626.47
1557.03
1318
1262.63
1081.63
1028.53
888.364
805.836
724.669
657.545
490.488
437.501

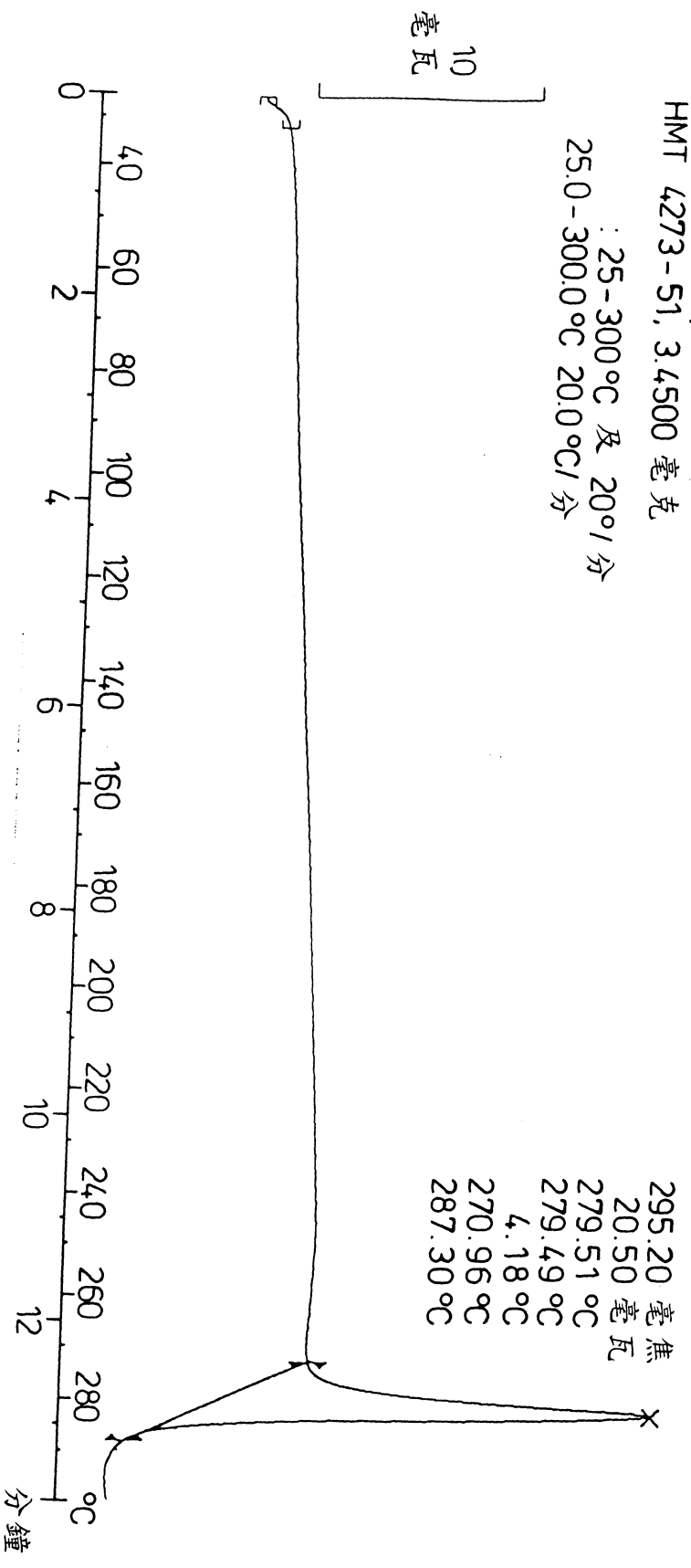
圖 3

圖 4


(GOA 500/98) Bay 14-1877 HMT 4273-28 PSD2/Fl.
(GOA 500/98) Bay 14-1877 HMT 4273-28 PSD2/Fl.
2400
2200
2000
1800
1600
1400
1200
1000
800
600
400
200
0
5.00
10.00
15.00
20.00
25.00
30.00
35.00

2 式 他

圖 5


HMT 4273-51,
HMT 4273-51, 3.4500 毫克
25.0-300.0 °C 及 20°/分
25.0-300.0 °C 20.0 °C/分
10
毫瓦
0
40
60
80
100
120
140
160
180
200
220
240
260
280
°C
2
4
6
8
10
12
分鐘
295.20 毫焦
20.50 毫瓦
279.51 °C
279.49 °C
4.18 °C
270.96 °C
287.30 °C

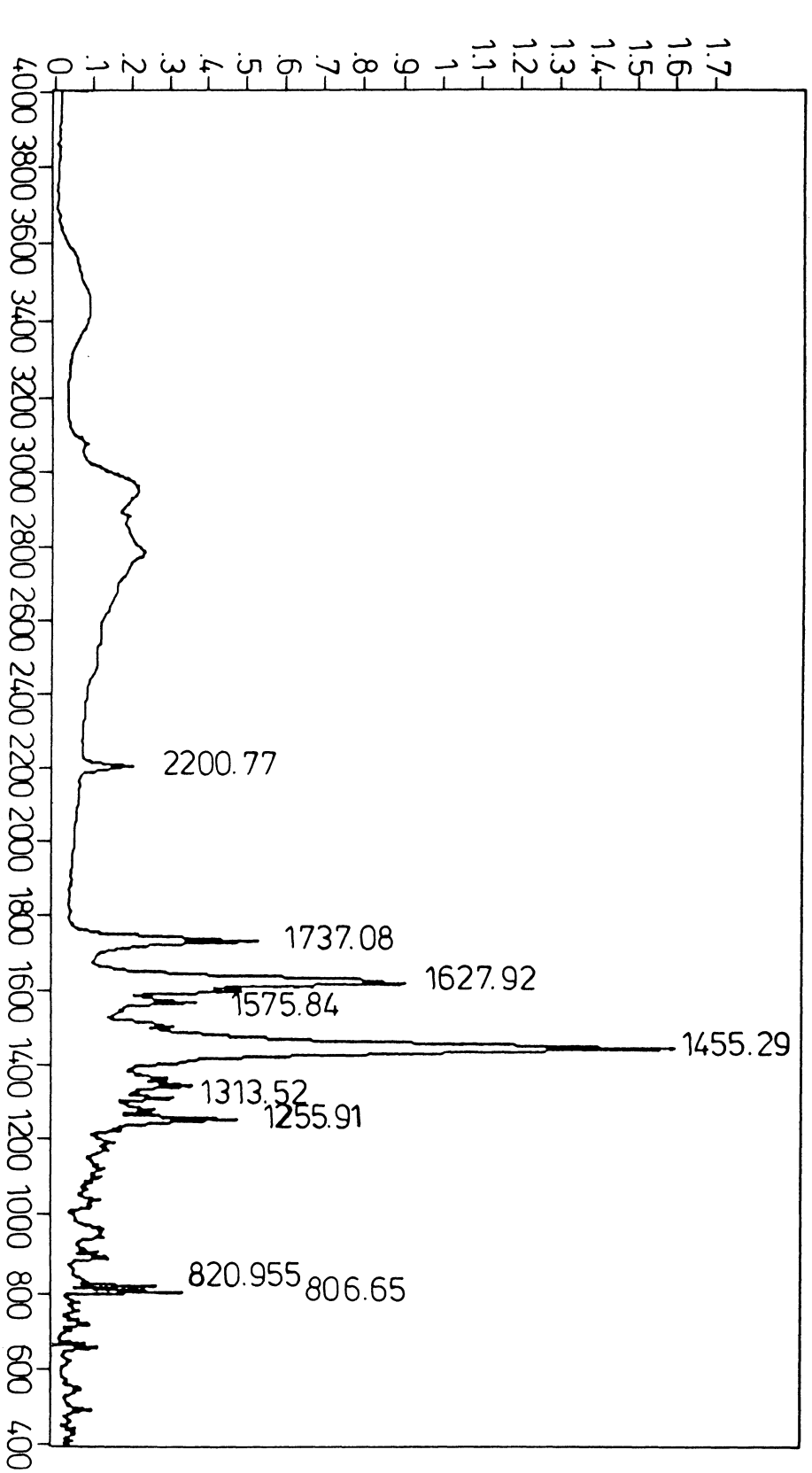

4000 3800 3600 3400 3200 3000 2800 2600 2400 2200 2000 1800 1600 1400 1200 1000 800 600 400
0 .1 .2 .3 .4 .5 .6 .7 .8 .9 1 1.1 1.2 1.3 1.4 1.5 1.6 1.7
2200.77
1737.08
1627.92
1575.84
1455.29
1313.52
1255.91
820.955
806.65

圖 6

93年12月24日 修正補充

六、申請專利範圍

專利申請案第 88119809 號
ROC Patent Appln. No.88119809
修正後無劃線之申請專利範圍中文本 – 附件(二)
Amended Claims in Chinese – Encl. (II)
(民國 93 年 12 月 24 日送呈)
(Submitted on December 24, 2004)

1. 一種 8-氟基-1-環丙基-7-(1S,6S-2,8-二氮雜雙環[4.3.0]壬-8-基)-6-氟-1,4-二氫-4-氧基-3-喹啉羧酸半鹽酸鹽（CCDC 半鹽酸鹽），其特徵在於具有下述高及中強度反射訊號(2 忒他)之 X-射線粉末繞射圖。

2θ(2 忒他)
5.86
6.90
7.26
8.98
9.35
10.13
10.68
10.97
12.41
13.67
14.57
14.89
15.73
16.07
16.47
16.87
17.78
18.91
19.81
20.04
20.62
20.75
20.93
21.46
21.74
22.92
25.36
25.71
26.98
27.58
28.24
30.61

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

裝 訂 線

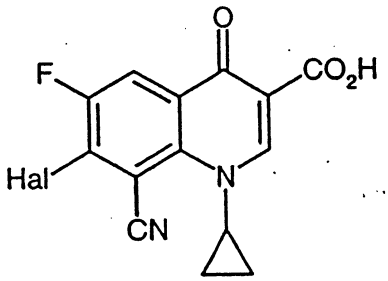
本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4 規格（210 x 297 公釐）

88395B-接

六、申請專利範圍

2. 根據申請專利範圍第 1 項之 CCDC 半鹽酸鹽，其特徵在於其熔點，經 DTA 測定，係從 278℃至 280℃。

3. 根據申請專利範圍第 1 項之 CCDC 半鹽酸鹽，其係經由將式(II)之 7-鹵基-8-氰基-1-環丙基-6-氟-1,4-二氫-4-氧基-3-喹啉羧酸，

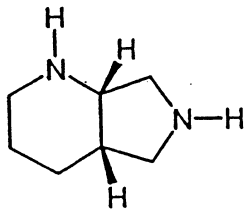


(II),

其中

Hal 代表氯，

與式(III)之(1S,6S)-2,8-二氮雜雙環[4.3.0]壬烷，



(III),

若適當，於鹼的存在下，於下述稀釋劑或稀釋劑混合物其中之一：

a) 選自於丁醇、異丁醇、2-丁醇、第三-丁醇及 1-戊醇之脂族醇類，

b) 選自於丙醇、異丙醇、丁醇、異丁醇、2-丁醇、第三-丁醇及 1-戊醇之脂族醇類，與稀釋 N-甲基

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

裝 訂 線

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4 規格（210 x 297 公釐）

六、申請專利範圍

吡咯啶酮之混合物，

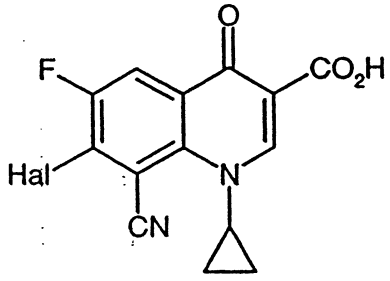
c) 丙醇與 N,N-二甲基甲醯胺混合物，

或

d) 乙醇與含經添加三丙胺、三丁胺、N-乙基嗎福啉、N-丙基嗎福啉及/或 N-丁基嗎福啉鹼之 N-甲基吡咯啶酮混合物，

進行反應而獲得。

4. 一種製備根據申請專利範圍第 1 至第 3 項中任一項之 CCDC 半鹽酸鹽之方法，其特徵在於將式(II)之 7-鹵基-8-氰基-1-環丙基-6-氟-1,4-二氫-4-氧基-3-喹啉羧酸，

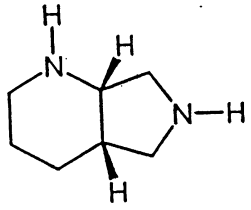


(II),

其中

Hal 代表氯，

與式(III)之(1S,6S)-2,8-二氮雜雙環[4.3.0]壬烷，



(III)

於鹼的存在於下述稀釋劑或稀釋劑混合物其中之一

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

裝 訂 線

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4 規格（210 x 297 公釐）

六、申請專利範圍

下：

a) 選自於丁醇、異丁醇、2-丁醇、第三-丁醇及 1-戊醇之脂族醇類，

b) 選自於丙醇、異丙醇、丁醇、異丁醇、2-丁醇、第三-丁醇及 1-戊醇之脂族醇類，與稀釋 N-甲基吡咯啶酮之混合物，

c) 丙醇與 N,N-二甲基甲醯胺混合物，

或

d) 乙醇與含經添加三丙胺、三丁胺、N-乙基嗎福啉、N-丙基嗎福啉及/或 N-丁基嗎福啉鹼之 N-甲基吡咯啶酮混合物，

進行反應而獲得。

5. 一種用於製備根據申請專利範圍第 4 項之 CCDC 半鹽酸鹽之方法，其特徵在於所使用之稀釋劑為具有至少 4 個碳原子之脂族醇或將具有至少二個碳原子之脂族醇用於作為稀釋混合物中之成分。

6. 一種用於製備根據申請專利範圍第 4 項之 CCDC 半鹽酸鹽之方法，其特徵在於若將具有至少三個碳原子之脂族醇用於作為稀釋混合物中之成分時，則 N-甲基吡咯啶酮將同時以從 1：1 至 1：3 之比例用作為另外的稀釋劑。

7. 一種製備根據申請專利範圍第 5 項之 CCDC 半鹽酸鹽之方法，其特徵在於若將丙醇用於作為稀釋混合物中之成分時，則 N,N-二甲基甲醯胺將同時以從 1：1 至

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

裝 訂 線

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4 規格（210 x 297 公釐）

六、申請專利範圍

1：3 之比例用作為另外的稀釋劑。

8. 一種抗細菌之醫藥組成物，其包含，除了習用之助劑和賦形劑之外，根據申請專利範圍第 1 項之 CCDC 半鹽酸鹽為活性成分。

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4 規格（210 x 297 公釐）