

(19) HU

MAGYAR  
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS  
TALÁLMÁNYI  
HIVATAL

# SZABADALMI LEÍRÁS

B

(11) 187 449

A bejelentés napja: (22) 82. 03. 05.

(21) 687/82

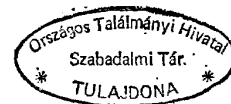
A bejelentés elsőbbsége: (33) JP: 81. 03. 06. (32274/81) (32) (31)

A közzététel napja: (41) (42) 1984. 02. 28.

Megjelent: (45) 1988. IX. 30.

Nemzetközi  
osztályjelzet:  
(51) NSZO<sub>4</sub>

C 07 D 401/10  
C 07 D 215/56



Feltaláló(k): (72)

IRIKURA Tsutomu, vegyész, Nerima-ku, Tokió, KOGA Hiroshi, vegyész, Oomiya-shi, Saitama-ken, ITO Akira, vegyész, Kuki-shi, Saitama-ken, JP

Szabadalmas: (73)

Kyorin Pharmaceutical Co., Ltd., Tokió, JP

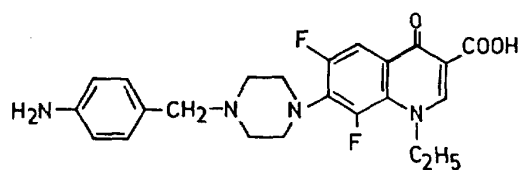
(54)

## ELJÁRÁS ÚJ KINOLIN-KARBONSAV-SZÁRMAZÉK ÉS EZT HATÓANYAGKÉNT TARTALMAZÓ GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYEK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás az (I) képletű új kinolin-karbonsav-származék, és ezt hatóanyagként tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására. A találmány szerinti eljárás abban áll, hogy a megfelelő p-nitro-benzil-származékot hidrogénezik.

A találmány szerinti eljárással előállított kinolin-karbonsav-származék értékes antibakteriális hatással rendelkezik nemcsak Gram-negatív, hanem Gram-pozitív baktériumokkal szemben is.



(i)

A találmány tárgya eljárás új kinolin-karbonsavszármazék és ezt hatóanyagként tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására.

A Gram-negatív baktériumok által okozott fertőzések leküzdésében igen hatásosnak bizonyultak a nalidixinsav, piromidinsav és pipemidinsav, ezek az antibakteriális hatóanyagok azonban a legtöbb Gram-pozitív baktériummal szemben igen gyenge hatást mutatnak. A találmány szerinti eljárással előállított vegyületek igen hasznosak olyan szempontból, hogy jelentős antibakteriális hatással rendelkeznek mind a Gram-negatív, mind a Gram-pozitív baktériumokkal szemben.

A találmány szerinti eljárással előállított kinolin-karbonsav-származékot az (I) képlettel szemléltetjük.

Az (I) képletű vegyület igen hatásosnak bizonyult a Gram-pozitív és Gram-negatív baktériumok által okozott fertőzések leküzdésében, és úgy találtuk, hogy részben metabolizálódik 1-etil-6,8-difluor-1,4-dihidro-4-oxo-7-(1-piperazinil)-kinolin-3-karbonsavvá, amely a Gram-negatív baktériumokkal szemben igen hatásosnak bizonyult állatkísérletekben.

Az (I) képletű vegyület a (II') képletű vegyület redukciójával állítható elő. A redukciót aktívshén-hordozós palládium, Raney-nikkel, platina-oxid vagy hasonló katalizátor jelenlétében katalitikus hidrogénezéssel végezzük inert oldószerben, mint pl. alkoholban, éterben vagy szerves savban. A redukciót végezhetjük fém, pl. vas, ón vagy cink vagy ezek halogénidje vagy szulfátja segítségével valamely sav, pl. sósav, kénsav vagy ecetsav jelenlétében.

A (II') képletű kiindulási vegyületet úgy állíthatjuk elő, hogy az (V') képletű vegyületet – egy (VI) általános képletű vegyülettel – ahol X' jelentése halogén – reagáltatjuk.

Az (I) képletű vegyületet embereknek vagy állatoknak általában naponta testsúly-kilogrammonként 1–100 mg dózisban orálisan vagy parenterálisan adagolhatjuk. Az (I) képletű vegyület gyógyszerkészítmény formájában, mint pl. tableta, kapszula, szirup, injekció, granulátum, por, kúp vagy emulzió formájában adagolható. A gyógyszerkészítmények a hatóanyagot adjuvánszal összekeverve tartalmazhatják, és szokásos módon készíthetők el.

A találmány szerinti eljárást a következő példákkal szemléltetjük.

### 1. példa

6,7 g 1-etil-6,8-difluor-1,4-dihidro-4-oxo-7-(1-piperazinil)-kinolin-3-karbonsav-hidroklorid, 5,45 g trietil-amin, 5,8 g p-nitro-benzil-bromid és 200 ml dimetil-formamid elegyét 90 °C-on 10,5 óra hosszat keverjük. Az oldószert lepároljuk és a maradékot vízzel kezeljük. A szilárd anyagot leszűrjük, vízzel mossuk, szárítjuk és dimetil-formamid és etanol elegyéből átkristályosítjuk. Ily módon 6,9 g 1-etil-6,8-difluor-1,4-dihidro-7-[4-(p-nitro-benzil)-1-piperazinil]-4-oxo-kinolin-3-karbonsavat kapunk, melynek olvadáspontja 241–242 °C.

Elemzés:  $C_{23}H_{22}F_2N_4O_5$  képletre számított: C: 58,47% H: 4,69% N: 11,86% talált: C: 58,50% H: 4,59% N: 11,95%

### 2. példa

6,0 g 1-etil-6,8-difluor-1,4-dihidro-7-[4-(p-nitro-benzil)-1-piperazinil]-4-oxo-kinolin-3-karbonsav, 150 ml ecetsav és 1,0 g 5% palládiumtartalmú aktívshén-hordozós katalizátor elegyét hidrogénezük. Az elegyet leszűrjük, és a szűrletet szárazra pároljuk. A maradékot vízzel kezeljük, semlegesítjük vizes nátrium-hidroxid-oldattal és diklór-metánnal extraháljuk. A szerves fázist szárítjuk és bepároljuk. A maradékot szilikagélen kromatografáljuk kloroform és etanol 20 : 1 arányú elegyével, majd kloroform és etanol elegyéből átkristályosítjuk. Ily módon 7-[4-(p-amino-benzil)-1-piperazinil]-1-etil-6,8-difluor-1,4-dihidro-4-oxo-kinolin-3-karbonsavat kapunk. Op.: 220–221 °C.

Elemzés:  $C_{23}H_{24}F_2N_4O_3$  számított: C: 62,43% H: 5,47% N: 12,66% talált: C: 62,53% H: 5,36% N: 12,68%

### 1. kísérleti példa:

#### *In vitro antibakteriális hatás*

Az (I) képletű vegyület minimális gátlókoncentrációját (MIC) agar-hígítási technikával határoztuk meg (a Japan Society of Chemotherapy standard módszere) standard Gram-pozitív és Gram-negatív baktériumokkal szemben.

Amint az 1. táblázatból kitűnik, a nalidixinsav és pipemidinsav főleg a Gram-negatív baktériumokkal szemben bizonyult antibakteriális hatásúnak, és a Gram-pozitív törzsekkel szemben többnyire inaktív volt.

Ezzel szemben az (I) képletű vegyület a nalidixinsavnál és a pipemidinsavnál lényegesen aktívabbnak bizonyult mind Gram-negatív, mind Gram-pozitív baktériumok esetén. Különösen a Gram-pozitív Streptococcus törzsekkel szemben, melyek nalidixinsavval és pipemidinsavval szemben nem voltak fogékonyak, bizonyult hatásosnak a találmány szerinti (I) képletű vegyület.

### 2. kísérleti példa:

#### *In vivo antibakteriális hatás*

Az (I) képletű vegyület in vivo antibakteriális hatását fertőzött egereken határoztuk meg.

19 ± 2 g testsúlyú him ICR egereket fertőztünk Staphylococcus aureus Smith és E. coli ML 4707 törzsekkel intraperitoneálisan.

A fertőzés után 0 és 4 órával orálisan adtuk be a vegyületet. A gyógyszer terápiás hatását a 7 nap múlva élő egerek számából becsültük. Az összehasonlító in vivo antibakteriális hatást az ED<sub>50</sub> érték alapján becsültük, melyet Litchfield és Wilcoxon módszerével számítottunk.

Amint a 2. táblázatból kitűnik, az (I) képletű vegyület antibakteriális hatása szignifikánsan jobb

volt, mint a nalidixinsav és a pipimidinsav hatása *S. aureus* Smith esetén. Az (I) képletű vegyület hatása 172-szer jobb volt, mint a nalidixinsavé, és 62-szer jobb, mint a pipimidinsavé.

3. kísérleti példa:

Az (I) képletű vegyület szövetbeli szintje egyetlen 50 mg/kg-os orális adag után egérben és patkányban

Az (I) képletű vegyület szövetbeli szintjét mikrobiológiai módszerrel mértük, ahol tesztorganizmusként *Bacillus subtilis* ATCC6633 törzset használtunk.

Az (I) képletű vegyület szérumszintjét a tesztállatok normál szérumszintje alapján felvett standardgörbe alapján számoltuk. Az eredményeket a 3. táblázatban mutatjuk be.

Egerek és patkányok esetén egyetlen 50 mg/kg-os adag beadása után 30–60 percen belül egy 8,6 µg/ml, illetve 5,3 µg/ml szérumszint-csúcs volt megfigyelhető.

5 Az (I) képletű vegyület szintje a tüdőben, májban és vesében magasabb volt, mint a szérumban mindkét tesztállat fajtánál.

Az (I) képletű vegyület transzferabilitása a szövetekben igen jó volt.

10

4. kísérleti példa:

Az (I) képletű vegyület akut toxicitása

Az (I) képletű vegyület akut toxicitását 7 hetes ICR egereken vizsgáltuk. Egyetlen orális és intravénás adagolás után 7 napig figyeltük meg az állatokat.

Amint a 4. táblázatból kitűnik, az (I) képletű vegyület toxicitása alacsony.

1. táblázat:

A találmány szerinti vegyület in vitro antibakteriális hatása

Organizmus	Gram	MIC (µg/ml)			
		Találmány szerinti	Metabolit*	N A**	PPA***
<i>Bacillus subtilis</i> PCI 219	+	0,1	0,2	6,25	6,25
<i>Staphylococcus aureus</i> 209P	+	0,1	0,78	100	25
<i>S. aureus</i> IID670 (Terajima)	+	0,2	0,78	> 100	25
<i>S. epidermidis</i> IID866	+	0,2	0,78		
<i>Streptococcus pyogenes</i> IID692	+	0,78	3,13	> 100	> 100
<i>S. pyogenes</i> S-8	+	0,78	12,5	> 100	> 100
<i>S. pneumoniae</i> IID552	+	0,39	6,25	> 100	> 100
<i>S. faecalis</i> IID682	+	0,78	3,13	> 100	> 100
<i>E. coli</i> NIHJ JC-2	-	0,20	0,05	3,13	1,56
<i>E. coli</i> ATCC10536	-	0,39	0,05	3,13	1,56
<i>Haemophilus influenzae</i> IID986	-	0,20	0,025	1,56	3,13
<i>Klebsiella pneumoniae</i> IFO3512	-	0,1	0,05	1,56	1,56
<i>Proteus vulgaris</i> IF03167	-	1,56	0,05	3,13	3,13
<i>P. mirabilis</i> IID994	-	1,56	0,05		
<i>P. morganii</i> IID602	-	1,56	0,1		
<i>Enterobacter cloacae</i> IID977	-	1,56	0,1		
<i>Citrobacter freundii</i> IID976	-	1,56	0,1		
<i>Shigella sonnei</i> IID969	-	0,39	0,05	1,56	1,56
<i>Salmonella enteritidis</i> IID604	-	1,56	0,1	12,50	12,5
<i>Yersinia enterocolitica</i> IID981	-	1,56	0,1		
<i>Serratia marcescens</i> IID618	-	3,13	0,1		
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> V-1	-	12,5	0,78	100	12,5
<i>P. aeruginosa</i> IFO12689	-	25	1,56	> 100	25
<i>Acinetobacter enitratu</i> s IID876	-	0,78	0,78		

Inokulum: 10<sup>8</sup> sejt/ml

\*: 1-Etil-6,8-difluor-1,4-dihidro-4-oxo-7-(1-piperazinil)-kinolin-3-karbonsav

\*\* : Nalidixinsav

\*\*\* : Pipimidinsav

2. táblázat:

A találmány szerinti vegyület in vivo antibakteriális hatása

Törzs	Fertőző dózis (sejt/állat)	Vegyület	MIC (µg/ml)	ED <sub>50</sub> (mg/kg)
Staphylococcus aureus Smith	2,4 × 10 <sup>5</sup> (mucin-tartalmú BHI*)	találmány szerinti	0,05	3,7
		N A**	25	635
		PPA***	12,5	231
E. coli ML 4707	1,2 × 10 <sup>7</sup> (sóoldatban)	találmány szerinti	0,39	13,8
		N A**	3,13	38,3
		PPA***	1,56	38,9

\*: agy-szív infúzió

\*\*: Nalidixinsav

\*\*\*: Pipemidinsav

3. táblázat:

A találmány szerinti vegyület szövetbeli szintje

Állat	Szövet	Koncentráció (µg/ml)				
		idő a beadás után (óra)				
		0,5	1,0	2,0	4,0	6,0
Egér	Szérum	8,6	6,5	5,0	2,7	1,8
	Tüdő	12,8	9,5	5,5	4,3	2,8
	Máj	22,5	17,5	12,0	9,0	5,8
	Vese	13,0	13,0	7,8	4,6	4,6
Patkány	Szérum	4,8	5,3	1,2	0,2	0,2
	Tüdő	6,0	8,6	2,1	0,6	-
	Máj	14,0	15,4	6,2	2,2	0,8
	Vese	6,6	6,8	2,7	1,0	0,3

4. táblázat:

A találmány szerinti vegyület akut toxicitása hím egérben

Adagolás módja	LD <sub>50</sub> (mg/kg)
i.v.	250-300
p.o.	> 4000

## Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás az (I) képletű új kinolin-karbonsav-származék előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a) az (V') képletű vegyületet p-nitro-benzil-halogeniddel reagáltatjuk, majd a kapott (II') képletű vegyületet hidrogénezzük,

b) a (II') képletű vegyületet hidrogénezzük.

2. Eljárás gyógyszerkészítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy az 1. igénypont szerinti a) vagy b) eljárással előállított (I) képletű vegyületet a gyógyszerkészítésben szokásos hordozó-, hígító- és/vagy egyéb segédanyagokkal összekeverve gyógyszerkészítménnyé alakítjuk.

187,449

NSZO<sub>4</sub>: C 07 D 401/10  
C 07 D 215/56

