



SUOMI-FINLAND
(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(B) (11) KUULUTUSJULKAISU
UTLAGNINGSSKRIFT 88506

C (45) Patentti myönnetty
Patent meddelat 25 05 1983

(51) Kv.1k.5 - Int.cl.5

C 07D 487/08, 215/56 // (C 07D 487/08, 209:00, 241:00)

(21) Patentihakemus - Patentansökning 872897
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag 01.07.87
(24) Alkupäivä - Löpdag 01.07.87
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig 05.01.88
(44) Nähtäväsipanon ja kuul.julkaisun pvm. -
Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad 15.02.93
(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet
04.07.86 DE 3622509 P

(71) Hakija - Sökande

1. Chemie Linz Gesellschaft m.b.H., St.-Peter-Strasse 25, 4021 Linz, Österreich, (AT)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1. Sauter, Fritz, Zollergasse 2, 1070 Wien, Österreich, (AT)
2. Jordis, Ulrich, Hofzeile 6, 1190 Wien, Österreich, (AT)
3. Rudolf, Manfred, Gudrunstrasse 55-103/12/4, 1100 Wien, Österreich, (AT)
4. Wieser, Josef, Boschweg 1c, 4020 Linz, Österreich, (AT)
5. Baumann, Karl, Boschweg 1b, 4020 Linz, Österreich, (AT)

(74) Asiamies - Ombud: Leitzinger Oy

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

Menetelmä valmistaa farmaseuttisesti käyttökelpoista
7-diatsabisykloalkyyli-6-fluori-1-(2,4-difluorifenyli)-1,4-dihydro-4-okso-kinoliini-3-
karboksyylihappoa tai karboksyylihappoestereitä
Förfarande för framställning av farmaceutiskt användbar
7-diazabicykloalkyl-6-fluor-1-(2,4-difluorfenyl)-1,4-dihydro-4-oxo-kinolin-3-karboxylsyra
eller karboxylsyraester

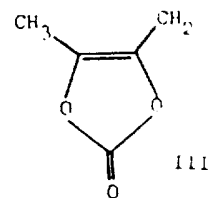
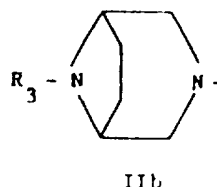
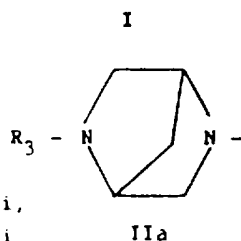
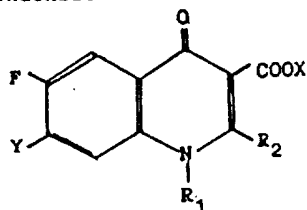
(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

FI A 863756, FI A 870200, FI C 83872 (C 07D 487/08), EP B 159174, EP B 215650 (C 07D 471/08),
EP B 230274 (C 07D 487/08), EP B 181521 (C 07D 215/56)

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Uudet yleiskaavan I mukaiset 4-pyridoni-
johdokset

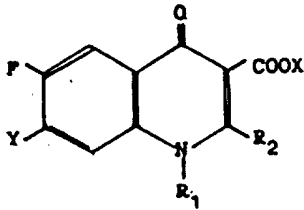
niiden hydraatit, näiden valmistusmenetelmät
ja näiden käyttö antibakteerisesti
vaikuttavina aineina.



jossa

R_1 on metyyliamino, 4-fluorifenyyl, 2,4-difluorifenyyl, R_2 on vety tai rikkiatomi, joka liittyy rengastyypeen etyleenisillan kautta, X on vety tai fysiologisesti vaaraton esteriryhmä ja Y on yleiskaavan IIa tai IIb mukainen emäs, jossa R_3 on vety, alempi alkyyli, bentsyyli, formyyl, asetonyyli tai yleiskaavan III mukainen ryhmä, sekä yleiskaavan I mukaisten yhdisteiden additiosuolat farmaseuttisesti vaarattomien epäorgaanisten tai orgaanisten happojen tai emästen kanssa ja/tai

Nya 4-pyridonderivater med den allmänna formeln I, där

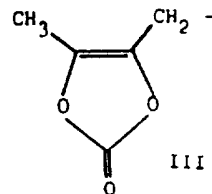
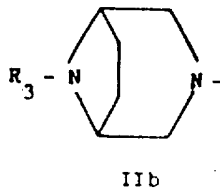
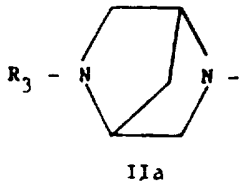


I

R_1 är metylamino, 4-fluorfenyl, 2,4-difluorfenyl, R_2 är väte eller en svavelatom, som genom en etylenbrygga är bunden till ringkvävet, X är väte eller en fysiologiskt ofarlig estergrupp och Y är en bas med den allmänna formeln IIa eller IIb .

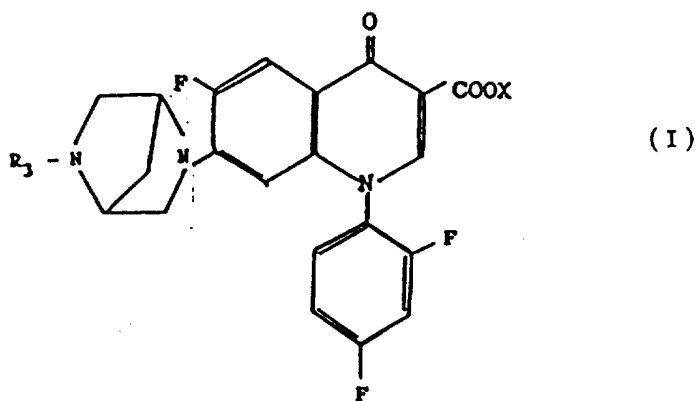
där R_3 är väte, lägre alkyl, benzyl, formyl, acetyl eller en grupp med den allmänna formeln III

samt additionssalter av föreningar med den allmänna formeln I med farmaceutiskt ofarliga oorganiska eller organiska syror eller baser och/eller deras hydrater, deras framställningsförfaranden och deras användning som antibakteriellt aktiva medel.

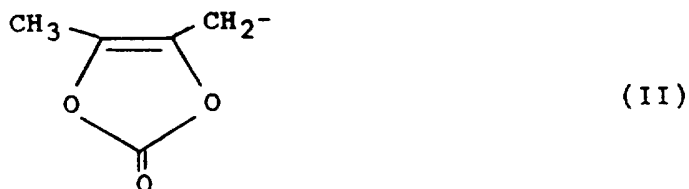


Menetelmä valmistaa farmaseuttisesti käyttökelpoista 7-diatsabisykloalkyyli-6-fluori-1-(2,4-difluorifenyyli)-1,4-dihydro-4-okso-kinoliini-3-karboksylihappoa tai karboksylihappestereitä - Förfarande för framställning av farmaceutiskt användbar 7-diazabicykloalkyl-6-fluor-1-(2,4-difluorfenyl)-1,4-dihydro-4-oxo-kinolin-3-karboxylsyra eller karboxylsyraester

Keksinnön kohteena on menetelmä valmistaa farmaseuttisesti käyttökelpoista 7-diatsabisykloalkyyli-6-fluori-1-(2,4-difluorifenyyli)-1,4-dihydro-4-okso-kinoliini-3-karboksylihappoa tai karboksylihappestereitä, joiden kaava on



jossa
X on vety tai fysiologisesti siedettävä esteriryhmä ja
R₃ on vety, (C₁-C₄)-alkyyli, bentsyyli, formyylili tai ryhmä, jonka kaava on



sekä niiden additiosuoloja farmaseuttisesti hyväksyttävien epäorgaanisten tai orgaanisten happojen kanssa ja/tai niiden hydraatteja

5 Kaavan I mukaiset uudet yhdisteet on tarkoitettu bakteerinfektioiden hoitoon.

4-pyridonijohdokset ja erityisesti substituotujen kinoliini-, naftyridiini-, bentsoksatsiini- ja bentsokinolitsiini-
10 karboksyylihappojen oksojohdokset, joilla on bakteereidenvastainen vaikutus, ovat tunnettuja. Patenttijulkaisussa US-PS 4 146 719 on esimerkiksi kuvattu tästä yhdisteluokasta kinoloni-3-karboksyylihapot, jotka erityisenä rakennelementtinä sisältävät syklisen tyypiemäksen kinolonirenaan
15 7-asemassa ja joilla on bakteereidenvastainen aktiivisuus.

Patenttijulkaisussa EP 131 839 on kuvattu mm. bakteereidenvastaisesti vaikuttavia kinolonikarboksyylihappojohdoksia,
20 jotka voivat olla 1-asemassa substituoituja p-fluorifenyyllillä ja joilla tunnusomaisina substituentteina voi olla 7-asemassa alifaattinen, renkaan muotoinen heterosyklinen ryhmä. Substituentteina ei kuitenkaan mainita poikkisil-
25 taisia, bisyklisiä emäksiä.

Lopuksi tunnetaan patenttijulkaisusta EP-A-159174 substituotujen kinoliini-, naftyridiini- ja bentsoksatsiini-
karboksyylihappojen oksojohdoksia, joissa tunnusomaisina substituentteina on kinoliini- tai naftyridiinirenaan
30 7-asemassa tai bentsoksatsiinirenaan 10-asemassa poikkisiltainen, bisyklinen tyypiemäs ja jotka myös vaikuttavat bakteereidenvastaisesti.

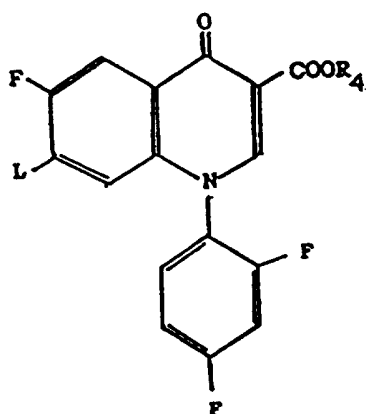
Julkaisussa EP 215650 kuvataan antibakteerisesti vaikuttavia kinolonikarboksyylihappoja, joiden 1-asemassa mm. voi
35 substituenttina on 4-fluorifenyyli, ei kuitenkaan 2,4-difluorifenyyli ja 7-asemassa bisyklinen tyypiemäs.

Julkaisussa EP 230274, joka hakemus on jätetty esillä olevan hakemuksen tekemispäivän jälkeen, on kuvattu joukko antibakteerisesti vaikuttavia kinoloneja ja naftyridoniyhdisteitä. Tässä eurooppahakemuksessa ei kuitenkaan ole esitetty yhdisteistä, joiden 1-asemassa olisi 2,4-difluorifenyyli-ryhmä ja 7-asemassa mahdollisesti substituoitu 2,5-diatsabisyklo(2.2.1)hept-2-yyli-ryhmä.

Huolimatta siitä, että kirjallisuudessa on kuvattu suuri määrä bakteereidenvastaisesti vaikuttavia 4-pyridonijohdoksia, yhä edelleen tarvitaan tähän aineluokkaan kuuluvia uusia yhdisteitä, koska tunnettujen 4-pyridonijohdosten aktiivisuutta, tehokkuutta määrätyn tyyppisiä aiheuttajabakteereita vastaan, stabiilisuutta, farmakokineettisiä ominaisuuksia ja/tai toksisia sivuvaikutuksia voidaan parantaa.

Nyttemmin on löydetty erityisesti kinoliini- ja bentsoksatsiinikarboksyylihappojen poikkisiltaisilla typpiemäksillä substituoituja oksojohdoksia, joilla on mielenkiintoisia farmakologisia ominaisuuksia.

Keksinnön mukaan nämä uudet kaavan I mukaiset yhdisteet valmistetaan siten, että
a) yhdiste, jonka kaava on



(III)

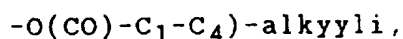
30

35

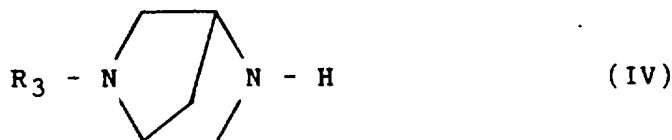
jossa

L on nukleofiilinen poistuva ryhmä, kuten kloori tai fluori, ja R_4 on vety, (C_1-C_4) -alkyyli tai boorikompleksi $-B(R_5R_6)$, jossa

5 R_5 ja R_6 tarkoittavat samaa ja on fluori tai ryhmä, jonka kaava on



10 saatetaan reagoimaan yhdisteen kanssa, jonka kaava on



15 jossa

R_3 tarkoittaa samaa kuin edellä tai lisäksi aminosuojaryhmää, jonka jälkeen

20 b) näin saadusta I mukaisesta yhdisteestä, jossa R_4 on (C_1-C_4) -alkyyli tai ryhmä $-B(R_5R_6)$, lohkaistaan alkyyli- tai $B(R_5R_6)$ -ryhmä kaavan I mukaisen yhdisteen muodostamiseksi, jossa X on vety,

25 c) kaavan I mukaisesta yhdisteestä, joka R_3 -asemassa sisältää aminosuojaryhmä lohkaistaan tämä ryhmä pois,

d) kaavan I mukainen yhdiste, jossa R_3 on vety, metyloidaan, bentsyloidaan, formyloidaan tai saatetaan reagoimaan bromi-asetonin tai yhdisteen kanssa, jonka kaava on $R_7 Hal$,

30 jossa

R_7 on kaavan III mukainen ryhmä, tai

e) mahdollisesti menetelmävaihtoehdoilla a) - d) saatu kaavan I mukainen tuote muunnetaan farmaseuttisesti hyväksyttäväksi additiosuolaksi happojen ja emästen kanssa ja/tai fysiologisesti hyväksyttäväksi estereiksi.

Esillä olevassa kuvauksessa tarkoitetaan termillä "C₁-C₄)-alkyyli" suoraketjuista tai haarautunutta tyydytettyä hiilivetyryhmää, jossa on 1 - 4 hiiliatomia, kuten metyyliä, etyyliä, propyyliä, isopropyyliä, butyyliä, isobutyyliä, sek.butyyliä tai tert.butyyliä. Käsite "fysiologisesti vaaraton esteriryhmä" käsittää myös esterit, jotka voivat lisätä tehoaineen resoptiota, kuten esimerkiksi pivaloyylioksimetyyli- tai 1-asetoksietyyliesteri.

10 Kaavan I mukaisista yhdisteistä pidetään suositeltuina yhdisteitä, joissa R₃ on vety, metyyli tai formyyli.

15 Suositeltuja yhdisteitä ovat 6-fluori-1-(2,4-difluorifenyyli)-1,4-dihydro-7-(5-metyyli-2,5-diatsabisyklo(2.2.1)hept-2-yyli)-4-oksokinolin-3-karboksyylihappo ja 7-(2,5-diatsabisyklo(2.2.1)hept-2-yyli)-6-fluori-1-(2,4-difluorifenyyli)-1,4-dihydro-4-okso-kinoliini-3-karboksyylihappo.

20 Osalla esillä olevan keksinnön yhdisteistä on optisia keskuksia ja ne voivat esiintyä rasemaatteina tai optisina isomeereinään. Keksintö käsittää sekä rasemaatit että optiset isomeerit.

25 Kun yleiskaavan III mukaiset yhdisteet saatetaan reagoimaan kaavan IV mukaisten yhdisteiden kanssa menetelmävaiheen a) kanssa, käytetään emäksinä HX-akseptoreita. Tällaisina voidaan käyttää esimerkiksi ylimäärin käytettyjä yleiskaavan IV mukaisia emäksiä. Tällöin käytetään yleiskaavan III mukaisten yhdisteiden yhtä moolia kohti 1-20 moolia, parhaiten 1-5 moolia kaavan IV mukaisia yhdisteitä. Ylimäärin käytetyt yleiskaavan IV mukaiset emäkset voidaan tämän jälkeen saada takaisin emäliuoksia käsittelemällä.

35 Käytettäessä yhtä suuret määrät yleiskaavan III mukaisia yhdisteitä ja yleiskaavan IV mukaisia emäksiä käytetään happoa sitovana aineena esimerkiksi 1,4-diatsabisyklo-

(2,2,2)oktaania, trietyyliamiinia tai 1,8-diatsabisyκλο-(5,4,0)undek-7-eeniä.

Menetelmävaiheen a) mukainen reaktio suoritetaan parhaiten
5 liuottimien tai laimentimien, kuten esimerkiksi dimetyyli-
sulfoksidin, 1,3-dimetyyli-tetrahydro-2(1H)-pyrimidinonin,
heksametyylifosforihappotriamidin, sulfolaanin, pyridiinin,
lutidiinin tai kollidiinin läsnäollessa tai näiden liuotti-
10 mien seoksissa. Liuottimina on kuitenkin mahdollista käyt-
tää myös jotakin edellä mainittua emästä tai näiden emäksi-
en seoksia jonkin edellä mainitun liuottimen kanssa.

Menetelmävaiheen a) reaktion reaktioaika on yleensä 1 - 5
15 tuntia ja reaktiolämpötilat 100 - 200°C, jolloin suositel-
tuja ovat 130 - 170°C lämpötilat.

Mikäli reaktion suorittamisen jälkeen tuote ei jäähdytettä-
essä kiteydy eikä sitä voida saada talteen yksinkertaisella
20 suodatuksella, eristäminen voidaan haluttaessa suorittaa
tislaamalla pois haihtuvat ainekset tai saostamalla tuote
tai sen suola tai näiden toimenpiteiden yhdistelmän avulla.

Menetelmävaiheen a) erityisen hyvänä pidetyssä muunnoksessa
25 käytetään reaktiivisuuden nostamiseen sellaisia yleiskaavan
III mukaisia yhdisteitä, joissa R_4 on $-B(R_5R_6)$. Näitä
boorikomplekseja käytettäessä reaktioaika on yleensä 1 - 30
tuntia lämpötilassa välillä huoneen lämpötila ja 50°C.

Jos menetelmävaiheessa a) käytetään kaavan IV mukaisia
30 yhdisteitä, joissa R_3 on vety, ei ole välttämätöntä, vaikkakin
tämä useissa tapauksissa on edullista, tehdä kaavan
IV mukaisia yhdisteitä ennen näiden reaktiota inertiksi
nukleofiilistä substituutioita vastaan suojaamalla amino-
ryhmät. Tällä tavoin voidaan käyttää esimerkiksi seuraavia
35 suojaryhmiä:

Karboksyylihapporyhmät, kuten esimerkiksi formyyli, asetyyli, trifluoriasetyyli; alkoksikarbonyyliryhmät, kuten esimerkiksi etoksikarbonyyli, t-butoksikarbonyyli, 2,2,2-trikloorietoksikarbonyyli; aryylioksikarbonyyliryhmät, kuten esimerkiksi bentsyylioksikarbonyyli, fenoksikarbonyyli; ja sellaiset ryhmät, kuten esimerkiksi trimetyylisilyyli, trityyli, p-tolueenisulfonyyli ja bentsyyli.

Menetelmävaihetta b) vastaava ryhmän R_4 , joka tarkoittaa alempaa alkyyliä tai ryhmää $-B(R_5R_6)$, lohkaiseminen tapahtuu kuumentamalla kohdassa a) saatua tuotetta 1 tunti refluksoiden noin 10-kertaisessa ylimäärässä laimeaa alkalihydroksidiliuosta. Kuumentamisen jälkeen liuos neutraloidaan suolahapolla, saostunut sakka erotetaan imulla ja jatkositellään tavanomaisella menetelmällä, kuten pesemällä tai kiteyttämällä uudelleen.

Menetelmävaiheen c) mukainen aminoryhmän suojaryhmän lohkaiseminen voidaan suorittaa tunnetuilla menetelmillä ennen kaavan I mukaisen tuotteen eristämistä tai sen jälkeen. Siten esimerkiksi etoksikarbonyyliryhmät lohkaistaan hydrolysoimalla happamassa tai alkalisesa miljöössä ja trityyli-ryhmä voidaan poistaa hydrogenolysoimalla.

Kaavan I mukaisten yhdisteiden, joissa R_3 tarkoittaa vetyä, metylointi menetelmävaiheen d) mukaisesti voidaan suorittaa tavanomaisilla metylointiaineilla, kuten metyylijodidilla tai dimetyylisulfaattilla tai kuumentamalla sekundaarista amiinia refluksoiden muurahaishapon ja 40-prosenttisen formaldehydiliuoksen seoksen noin 10-20-kertaisessa ylimäärässä. Reaktioaika on noin 0,5 - 5 tuntia. Sen jälkeen reaktiotuote haihdutetaan, otetaan veteen, säädetään laimealla ammoniakilla pH-arvoon 7 ja uutetaan useita kertoja metyleenikloridin ja kloroformin seoksella. Haluttu alkyloitu tuote saadaan haihduttamalla yhdistetyt orgaaniset faasit ja kiteyttämällä uudelleen, esimerkiksi metanoli/eetteristä.

- Kaavan I mukaisten yhdisteiden, joissa R_3 tarkoittaa vetyä, formulointi tapahtuu tavanomaisten formulointiaineiden, kuten esimerkiksi etikkahapon ja muurahaishapon seka-anhydridin avulla. Reaktio bromiasetonin tai yhdisteen R_7Hal kanssa voi tapahtua esimerkiksi inertissä laimentimessa, kuten dimetyyliformamidissa lisäämällä happoa sitovia aineita, kuten kaliumvetykarbonaattia.
- 5
- 10 Vaiheiden a) - d) mukaisesti saadut yhdisteet, jotka ovat amfoteerisiä, muunnetaan haluttaessa reaktiovaiheessa e) emästen tai happojen kanssa suoloikseen ja/tai fysiologisesti sopiviksi estereikseen. Suoloina, jotka voidaan saada saattamalla emäkset reagoimaan keksinnön mukaisten yhdisteiden karboksyyli-ryhmän kanssa, tulevat kysymykseen esimerkiksi alkali-, maa-alkali-, ammoniakki- ja hopeasuolat sekä suolat farmaseuttisesti sopivien emästen, kuten kolliinin, dietanoliamiinin, etyleenidiamiinin, guanidiinin jne. kanssa.
- 15
- 20 Suolat farmaseuttisesti sopivien epäorgaanisten tai orgaanisten happojen kanssa muodostetaan suorittamalla reaktio emäksisessä keskuksessa. Tällaisista hapoista ovat esimerkiksi suolahappo, rikkihappo, fosforihappo, etikkahappo, sitruunahappo, oksaalihappo, malonihappo, salisyylihappo, metaanisulfonihappo jne. Fysiologisesti sopivien estereiden muodostaminen voi tapahtua yleisesti tunnetuilla menetelmillä.
- 25
- 30 Lähtöyhdisteinä tarvittavat rakennekaavojen III mukaiset aineet ovat tunnettuja tai ne voidaan valmistaa analogisesti tunnettujen menetelmien kanssa, esimerkiksi julkaisuissa EP 47005, EP 159174, EP 203, EP 78362 ja J.Med.Chem. 1980, 23, 1358 tai J.Med.Chem. 1985, 28, 1558 kuvatuilla tavoilla.
- 35
- 6,1-difluori-1-(4-fluorifenyyli)-1,4-dihydro-4-oksokinoliini-3-karboksyylihappo valmistettiin kaavion II mukaisesti. Happokloridi VI saatettiin reagoimaan maloni-

happo-etyylitert-butyyliesterin magnesiumsuolan kanssa asyylimaloniesteriksi VII, joka muunnettiin aroyylietikka-happoetyyliesteriksi VIII käsittelemällä trifluoretikkahapolla. Kun yhdiste VIII kondensoitiin o-muurahaishappo-
 5 trietyyliesteri/asetanhdyridin kanssa, saatiin 2-(2-kloori-4,5-difluori-bentsoyyli)-3-etoksi-akryylihappoetyyliesteri IX, joka saatettiin reagoimaan 4-fluori-aniliinin kanssa enamiiniksi X. Käyttämällä emäksenä natriumhydridiä sykli-
 10 soitiin enamiini X kinoloniesteriksi XI (R = etyyli), joka sen jälkeen saippuoitiin halutuksi hapoksi XI (R = H).

Tämän synteetitien lähtöaineena käytetty 2-kloori-4,5-difluoribentsoyylikloridi VI saatiin vastaavasta haposta tionyylikloridin avulla.

15

2-kloori-4,5-difluoribentsoehappo saatiin Sandmeyer'in reaktiolla patenttijulkaisun EP 55 629 mukaisesti valmistetusta 4,5-difluoriantraliinihaposta.

20 Myös yleiskaavan III mukaisten boorikompleksien valmistaminen on tunnettua kirjallisuudesta tai se voi tapahtua esimerkiksi japanilaisissa hakemuksissa 82/233684, 83/188138 ja 85/126290 kuvatuilla menetelmillä.

25 Yleiskaavan IV mukaiset emäkset ovat kirjallisuudesta tunnettuja tai ne voidaan valmistaa seuraavien kirjallisuuslähteiden mukaisesti tai hieman niitä muuttamalla:

- 1) P.A.Sturm, D.W.Henry, P.E.Thompson, J.B.Zeigler ja
 30 J.W.McCall; J.Med.Chem. 1974, 17, 481
- 2) R.A.Barnes ja H.M.Fales; J.Am.Chem.Soc. 1953, 75, 975
- 3) R.J.Michaels ja H.E.Zaugg; J.Org.Chem. 1960, 25, 637
- 4) H.Newman; J.Heterocycl.Chem. 1974, 11, 449
- 5) P.S.Portoghese ja A.A.Mikhail;
 35 J.Org.Chem. 1966 31, 1059
- 6) P.C.Ruenitz ja E.E.Smissman;
 J.Heterocycl.Chem. 1976, 13, 1111

Keksinnön mukaisilla aineilla on erinomainen bakteereiden-
vastainen vaikutus erilaisia patogeenisiä bakteerikantoja
vastaan. Esimerkkejä tällaisista kannoista ovat Esche-
5 richia, Klebsiella, Enterobacter, Serratia, Acinetobacter,
Pseudomonas, Staphylococcus, Streptococcus, Bacteroides,
Clostridium ja Peptococcus.

Bakteereidenvastaisen tehokkuuden määrittämiseksi mitattiin
10 MHK-arvot (minimale Hemmkonzentrations-arvot), pienimmät
estokonsentraatiot in vitro. Vertailuaineena olivat peflok-
sasiini (patenttijulkaisun DE-OS 284066 suositeltu aine)
sekä 6-fluori-1-(4-fluorifenyyli)-1,4-dihydro-7-(5-metyyli-
2,5-diatsabisyklo(2.2.1)hept-2-yyli)-4-okso-3-kinoliinikar-
15 boksyylihappo (EP 215650). Keksinnön mukaisten aineiden
paremmuus tulee ilmi erityisesti grampositiivisia baktee-
reita vastaan ja oraaliosassa applikoinnissa, koska keksin-
nön mukaisten yhdisteiden resorptio on selvästi parempi
kuin siprofloksasiinilla, pefloksatsiinilla ja julkaisun
20 EP 215 650 mukaisella yhdisteellä.

Yleiskaavan I mukaisia yhdisteitä voidaan käyttää lääkeai-
neina, esimerkiksi farmaseuttisina preparaatteina, jotka
sisältävät näitä seoksena jonkin eteraaliseen tai parente-
25 raaliseen applikointiin sopivan farmaseuttisen, orgaanisen
tai epäorgaanisen inertin apu- ja/tai kantaja-aineen kans-
sa, tai esimerkiksi farmaseuttisesti vaarattomien liuottii-
mien, gelatiinin, arabikumin, maitosokerin, tärkkelysten,
magnesiumstearaatin, talkin, kasviöljyjen, polyalkyleeni-
30 glykolin, vaseliinien ja vastaavien kanssa.

Farmaseuttiset valmisteet voivat olla kiinteässä muodossa,
esimerkiksi tabletteina, lääkerakeina, lääkepuikkoina,
kapseleina ja vastaavina, puolikiinteissä muodoissa, esi-
35 merkiksi voiteina tai nestemäisessä muodossa, esimerkiksi
liuoksina, suspensioina tai emulsioina. Mahdollisesti ne
ovat steriloituja ja sisältävät apuaineita, kuten säily-

tys-, stabilointi- tai emulgointiaineita, osmoottisen paineen muuttamiseen tarkoitettuja suoloja ja vastaavia. Eri-tyisest

5 den mukaisesti valmistettavia yhdisteitä yhdistelminä muiden terapeuttisesti arvokkaiden aineiden kanssa. Keksinnön mukaisesti valmistettavissa olevat yhdisteet voidaan formuloida yhdessä edellä mainittujen apu- ja/tai kantaja-aineiden kanssa yhdistelmävalmisteiksi.

10 Esimerkki A

(ei kuulu vaatimuksen piiriin)

6-Fluori-1-(4-fluorifenyyli)-1,4-dihydro-4-okso-7-(5-fenyyli-
 15 limetyyli-2,5-diatsa-bisyklo(2.2.1)hept-2-yyli-kinoliini-
 karboksyylihappo

0,9 g (4,78 millimoolia) 2-(fenyylimetyyli)-2,5-diatsabi-
 syklo(2.2.1)heptaaia ja 0,4 g (4 millimoolia) trietyyli-
 amiinia lisätään liuokseen, jossa on 1,5 g (4 millimoolia)
 20 6,7-difluori-1-(4-fluorifenyyli)-1,4-dihydro-4-okso-kinoliini-3-karboksyylihapon ja difluoriboorihapon seka-anhydridiä 10 ml:ssa dimetyylisulfoksidia. Sen jälkeen, kun huoneen lämpötilassa on sekoitettu 4 tuntia, laimennetaan reaktioliuos 150 ml:lla eetteriä. Muodostuu sakka, joka
 25 erotetaan suodattamalla. Sakka dispergoidaan seokseen, jossa on 60 ml dioksaania ja 90 ml 1,5N natriumhydroksidiliuosta, ja kuumennetaan 1 tunti 100°C:ssa. Liuos suodatetaan liukenemattoman aineksen poistamiseksi. Tämän jälkeen neutraloidaan väkevällä suolahapolla. Muodostunut sakka
 30 erotetaan suodattamalla, pestään tislattulla vedellä ja kuivataan ilmassa. Dimetyyliformamidista uudelleenkitäytämisen jälkeen saadaan 1,23 g 6-fluori-1-(4-fluorifenyyli)-1,4-dihydro-4-okso-7-(5-fenyylimetyyli-2,5-diatsabisyklo(2.2.1)hept-2-yyli)kinoliini-3-karboksyylihappoa
 35 (sulamispiste: 275 - 280°C, hajoaa).

Esimerkki 1

5 6-Fluori-1-(2,4-difluorifenyyli)-1,4-dihydro-7-(5-metyyli-
2,5-diatsabisyklo(2.2.1)hept-2-yyli)-4-okso-kinoliini-3-
karboksyylihappo

15,0 g (37,36 millimoolia) 7-kloori-6-fluori-(2,4-difluori-
fenyyli)-1,4-dihydro-4-okso-kinoliini-3-karboksyylihapon ja
10 difluoriboorihapon seka-anhydridiä, joka on valmistettu
kuumentamalla 7-kloori-6-fluori-1-(2,4-difluorifenyyli)-
1,4-dihydro-4-okso-kinoliini-3-karboksyylihappoa 60-pro-
senttisisä vesipitoisessa fluoriboorihapossa, 15,36 g
(56 millimoolia) 2-metyyli-2,5-diatsabisyklo(2.2.1)heptaa-
15 200 ml:aan kuivaa dimetyylisulfoksidia ja sekoitetaan 6
päivää huoneen lämpötilassa. Tämän jälkeen reaktioseos
kaadetaan 800 ml:aan kylmää vettä. Muodostunut sakka erote-
taan suodattamalla, pestään vedellä ja sen jälkeen kuumen-
netaan 1 tunti refluksoiden seoksessa, jossa on 100 ml
20 dioksaania ja 150 ml 3 N natriumhydroksidia. Jäähdyttämisen
jälkeen lisätään sekoittaen 500 ml väkevää suolahappoa.
Sekoitetaan vielä 1 tunti, liukenematon aines erotetaan
suodattamalla ja kirkas keltainen suodos uutetaan vielä
25 useita kertoja metyleenikloridilla. Vesifaasi säädetään
tämän jälkeen jäissä jäähdyttäen pH-arvoon 7,4 lisäämällä
kiinteää natriumhydroksidia. Tämän jälkeen uutetaan kloro-
formilla. Kloroformifaasi kuivataan natriumsulfaatilla ja
kloroformi tislataan pois tyhjössä. Näin saatu tummanruskea
30 öljy kiteytetään 450 ml:sta etanolia, jolloin saadaan
3,15 g 6-fluori-1-(2,4-difluorifenyyli)-1,4-dihydro-7-(5-
metyyli-2,5-diatsabisyklo-(2.2.1)-hept-2-yyli)-4-okso-
kinoliini-3-karboksyylihappoa hydraattina, sulamispiste
215 - 220°C (hajoaa).
Saanto: 3,15 g (18,8 % teoreettisesta)

35

Esimerkki 2

5 6-Fluori-1-(2,4-difluorifenyyli)-1,4-dihydro-4-okso-7-(5-fenyylimetyyli-2,5-diatsabisyklo(2.2.1)hept-2-yyli)-kinoliini-3-karboksylihappo

10 Kun esimerkin A mukaisesti käytetään 5,56 g (13,85 millimoolia) 7-kloori-6-fluori-1-(2,4-difluorifenyyli)-1,4-dihydro-4-okso-kinoliini-3-karboksylihapon ja difluoriboorihapon seka-anhydridiä, 5,82 g (16,62 millimoolia) 2-fenyylimetyyli-2,5-diatsabisyklo(2.2.1)heptaani-dihydrobromidia ja 11,58 ml (83 millimoolia) trietyyliamiinia 50 ml:ssa kuivaa dimetyylisulfoksidia, saadaan 2,73 g 6-fluori-1-

15 (2,4-difluorifenyyli)-1,4-dihydro-4-okso-7-(5-fenyylimetyyli-2,5-diatsabisyklo(2.2.1)hept-2-yyli)kinoliini-3-karboksylihappoa, sulamispiste 233 - 238°C (hajoaa), tolueenista uudelleenkiteyttämisen jälkeen.

Saanto: 2,73 g (39 % teoreettisesta)

20 Esimerkki 3

7-(2,5-diatsabisyklo(2.2.1)hept-2-yyli)-6-fluori-1-(2,4-difluorifenyyli)-1,4-dihydro-4-okso-kinoliini-3-karboksylihappo

25

2,57 g (5,08 millimoolia) 6-fluori-1-(2,4-difluorifenyyli)-1,4-dihydro-4-okso-7-(5-fenyylimetyyli-2,5-diatsabisyklo(2.2.1)hept-2-yyli)kinoliini-3-karboksylihappoa liuotetaan 170 ml:aan absoluuttista etanolia, joka sisältää 18 g

30 suolahappoa, ja liuokseen lisätään 2,1 g 10-prosenttista palladium-aktiivihiiltä. Hydrataan 2 tuntia 60°C:ssa 1,05 kp/cm² paineessa. Katalyytin suodattamisen jälkeen haihdutetaan alipaineessa. Saatua kiintoainetta otetaan

35 80 ml:aan vettä ja pH säädetään arvoon 7. Saatua suspensiota kuumennetaan 20 minuuttia 60°C:ssa. Jäähdyttämisen jälkeen erotetaan sakka suodattamalla. Dimetyyliformamidista uudelleenkiteyttämisen jälkeen saadaan 1,53 g 7-(2,5-

diatsabisyklo(2.2.1)hept-2-yyli)-6-fluori-1-(2,4-difluorifenyyli)-1,4-dihydro-4-okso-kinoliini-3-karboksylihappoa hydraattina, sulamispiste: 198 - 204°C (hajoaa).

Saanto: 1,53 g (69,5 % teoreettisesta)

5

Esimerkki 4

7-(5-formyyli-2,5-diatsabisyklo(2.2.1)hept-2-yyli)-6-fluori-1-(2,4-difluorifenyyli)-1,4-dihydro-4-okso-kinoliini-3-karboksylihappo

10

0,5 g (1,2 millimoolia) 7-(2,5-diatsabisyklo(2.2.2)hept-2-yyli)-6-fluori-1-(2,4-difluorifenyyli)-1,4-dihydro-4-okso-kinoliini-3-karboksylihappoa suspendoidaan 20 ml:aan dimetyyliformamidia ja lisätään 3 ml etikkahapon ja muurahais-hapon seka-anhydridiä. Sekoitetaan huoneen lämpötilassa 90 minuuttia, minkä jälkeen liuotin tislataan pois alipaineessa. Öljymäinen jäännös muuttuu kiinteäksi eetterin kanssa hierrettäessä ja se voidaan tämän jälkeen erottaa suodattamalla. Kiteyttämällä uudelleen seoksesta, jossa on 20 ml dimetyyliformamidia ja 5 ml ligroiinia, saadaan 0,24 g 7-(5-formyyli-2,5-diatsabisyklo(2.2.1)hept-2-yyli)-6-fluori-1-(2,4-difluorifenyyli)-1,4-dihydro-4-okso-kinoliini-3-karboksylihappoa.

15

20

25

Sulamispiste: 252 - 258°C (hajoaa).

Saanto: 0,24 g (45,3 % teoreettisesta)

Esimerkki 5

1-(2,4-difluorifenyyli)-6-fluori-1,4-dihydro-7-(5-((5-metyyli-2-okso-1,3-dioksolen-4-yyli)metyyli)-2,5-diatsabisyklo(2.2.1)hept-2-yyli)-4-okso-kinoliini-3-karboksylihappo

30

188 mg (0,434 millimoolia) 7-(2,5-diatsabisyklo(2.2.1)hept-2-yyli)-6-fluori-1-(2,4-difluorifenyyli)-1,4-dihydro-4-okso-kinoliini-3-karboksylihappomonohydraattia (esimerkki

35

- 11) suspendoidaan 20 ml:aan kuivaa dimetyyliformamidia, lisätään 96 mg (0,95 millimoolia) vedetöntä kaliumvetykarbonaattia ja 92 mg (0,48 millimoolia) 4-bromimetyyli-5-metyyli-1,3-dioksolen-2-onia ja sekoitetaan huoneen lämpötilassa 10 tuntia. Tämän jälkeen kaadetaan seokseen, jossa on 150 ml etyyliasettaattia ja 50 ml vettä, ja faasit erotetaan. Orgaaninen faasi pestään viisi kertaa 30 ml:lla vettä, kuivataan natriumsulfaatilla, suodatetaan ja haihdutetaan alipaineessa huoneen lämpötilassa. Kiteyttämällä uudelleen etyyliasetaatista saadaan 63 mg 1-(2,4-difluorifenyyli)-6-fluori-1,4-dihydro-7-(5((5-metyyli-2-okso-1,3-dioksolen_4-yyli)metyyli)-2,5-diatsabisyklo(2.2.21)hept-2-yyli)4-okso-kinolin-3-karboksyylihappoa.
- Suالمispiste: 133 - 138°C (hajoaa)
- Saanto: 63 mg (27,5 % teoreettisesta)

I. Bakteereidenvastaisten in vitro-ominaisuuksien määrittäminen

- 20 Esimerkkien 1 ja 3 yhdisteiden bakteereidenvastaiset ominaisuudet määritettiin MHK-testissä (agarlaimennustesti, Müller'in ja Hinton'in alusta) erilaisia gram-positiivisia ja gram-negatiivisia bakteerikantoja vastaan ja verrattiin pefloksasiiniin. Tulokset on koottu seuraavaan taulukkoon.

	Organismi	MHK (mcg/ML)		
		Yhd. 1	Yhd. 3	PF
30	Escherichia coli 1	0.015	0.008	0.060
	- " - 2	0.015	0.008	0.060
	- " - 3	0.060	0.030	0.060
	- " - 4	0.030	0.008	0.030
	Klebsiella pneumoniae 1	0.060	0.030	0.120
	- " - 2	0.060	0.060	0.120
	- " - 3	0.120	0.060	0.250
35	Enterobacter cloacae 1	0.060	0.060	0.120
	- " - 2	0.030	0.015	0.060
	- " - 3	0.060	0.030	0.250

		MHK (mcg/ML)			
Organismi		Yhd. 1	Yhd. 3	PF	
	Serratia marcescens	1	0.120	0.060	0.060
	- " -	2	4.000	4.000	4.000
5	- " -	3	0.500	0.250	0.250
	Morganella morganii	1	0.250	0.060	0.250
	- " -	2	0.250	0.120	0.030
	- " -	3	0.120	0.030	0.030
	Proteus rettergi		0.060	0.030	0.120
10	Providentia stuartii		4.000	2.000	4.000
	Citrobacter diversus		0.030	0.008	0.030
	Pseudomonas aeruginosa	1	1.000	0.500	4.000
	- " -	2	4.000	1.000	8.000
	- " -	3	0.500	0.250	2.000
15	Staphylococcus aureus	1	0.030	0.250	0.250
	- " -	2	0.015	0.120	0.250
	- " -	3	0.500	0.250	2.000
	- " -	4	0.030	0.250	0.250
	Streptococcus faecalis	1	0.500	0.500	4.000
20	- " -	2	0.500	0.500	2.000
	- " -	3	0.500	0.500	4.000

PF: Pefloksasiini

25 II. Bakteereidenvastaisten in vitro-ominaisuuksien määrittäminen

30 Vertailukokeissa vertailtiin 1-(2,4-difluorifenyyli)-6-fluori-1,4-dihydro-7-(5-metyyli-2,5-diatsabisyklo[2.2.1]hept-2-yyli)-4-okso-3-kinoliini-karboksylihappoa (yhdiste I, esim. 1) ja 6-fluori-1-(4-fluorifenyyli)-1,4-dihydro-7-(5-metyyli-2,5-diatsabisyklo[2.2.1]hept-2-yyli)-4-okso-3-kinoliinikarboksylihappoa (yhdiste II, EP 215650) niiden antibakteerisen vaikutuksen suhteen.

35 Bakteereidenvastaiset ominaisuudet määritettiin agar-laimennusmenetelmä standardikokeella ravinneliuoksessa Müller-

Hilton'in mukaan, jolloin näytteet inkuboitiin 18 tuntia 37°C:ssa.

Seuraavassa taulukossa on annettu tämän kokeen tulokset
5 MIC-arvoina (minimal inhibitory concentration) mikrogram-
maa/ml.

MIC-arvot mcg/ml

Organismi	kokeiden luku- määrä	Yhdis- te nro	Alue (mcg/ml)	MIC	MIC	MIC
				50%	70%	90%
<u>Streptococcus pneumoniae</u>	10	I	0,12 -1,0	0,25	0,50	0,50
		II	0,5 -2,0	1,00	1,00	2,00
<u>Streptococcus B-hem</u>	10	I	0,25 -0,5	0,25	0,50	0,50
		II	0,5 -2,0	0,50	1,00	1,00
<u>Enterococcus</u>	10	I	0,5 -2,0	1,00	1,00	1,00
		II	0,5 -2,0	1,00	2,00	2,00
<u>Haemophilus influenzae</u>	10	I	k.a.0,015	k.a.0,015	k.a.0,015	k.a.0,015
		II	k.a.0,015-0,06	0,03	0,03	0,06
<u>Providencia spp.</u>	10	I	0,25 -8,0	0,25	0,50	1,00
		II	0,25 -8,0	0,50	0,50	2,00
<u>Proteus mirabilis</u>	10	I	k.a.0,015-0,5	0,25	0,50	0,50
		II	0,03 -1,0	1,0	0,50	0,50

k.a.: pienempi kuin tai sama

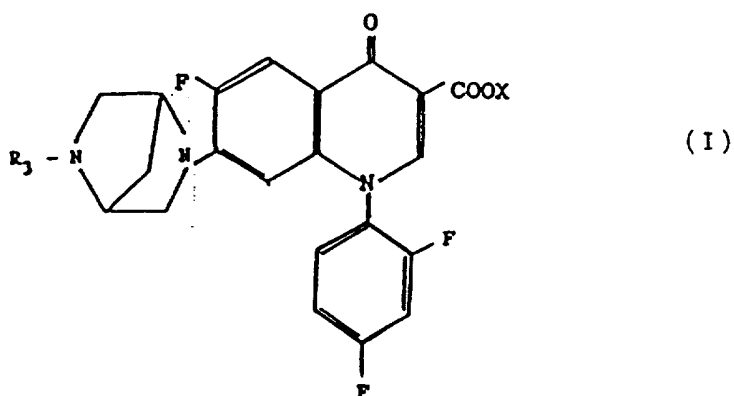
MIC-arvot mcg/ml

Organismi	kokeiden luku- määrä	Yhdis- te nro	Alue (mcg/ml)	MIC		
				50%	70%	90%
<u>Acinetobacter calcoaceticus</u>	10	I	0,03 -2,0	0,06	0,25	2,00
		II	0,03 -4,0	0,12	0,50	4,00
<u>Bacteroides fragilis</u>	25	I	1,0 -4,0	2,00	2,00	2,00
		II	2,0 -8,0	4,00	4,00	4,00
<u>Escherichia coli</u>	10	I	k.a.0,015-0,12	0,03	0,06	0,06
		II	k.a.0,015-0,12	0,12	0,12	0,12
<u>Branhamella catarrhalis</u>	10	I	k.a.0,015-0,03	k.a.0,015	0,03	0,03
		II	k.a.0,015-0,06	0,03	0,03	0,06
<u>Klebsiella spp.</u>	10	I	0,03 -0,25	0,06	0,06	0,12
		II	0,03 -0,5	0,06	0,12	0,25
<u>Staphylococcus aureus</u>	10	I	0,6 -0,25	0,12	0,12	0,12
		II	0,06 -0,25	0,12	0,12	0,25
<u>Staphylococcus epidermidis</u>	10	I	0,06 -1,0	0,12	0,25	0,25
		II	0,12 -0,5	0,25	0,25	0,25

k.a.: pienempi kuin tai sama

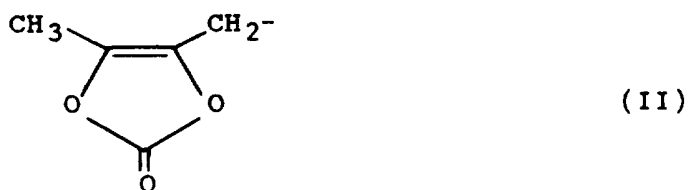
Patenttivaatimus

Menetelmä valmistaa farmaseuttisesti käyttökelpoista 7-diatsabisykloalkyyli-6-fluori-1-(2,4-difluorifenyyl)-1,4-dihydro-4-okso-kinoliini-3-karboksyylihappoa tai karboksyylihappoestereitä, joiden kaava on



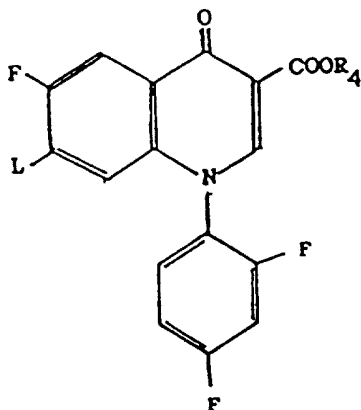
jossa

X on vety tai fysiologisesti siedettävä esteriryhmä ja
 R_3 on vety, (C_1-C_4) -alkyyli, bentsyyli, formyyl, asetonyyli tai ryhmä, jonka kaava on



sekä niiden additiosuoloja farmaseuttisesti hyväksyttävien epäorgaanisten tai orgaanisten happojen kanssa ja/tai niiden hydraatteja, t u n n e t t u siitä, että

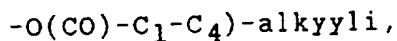
a) yhdiste, jonka kaava on



(III)

jossa

L on nukleofiilinen poistuva ryhmä, kuten kloori tai fluori, ja R_4 on vety, (C_1-C_4) -alkyyli tai boorikompleksi $-B(R_5R_6)$, jossa R_5 ja R_6 tarkoittavat samaa ja on fluori tai ryhmä, jonka kaava on



saatetaan reagoimaan yhdisteen kanssa, jonka kaava on



(IV)

jossa

R_3 tarkoittaa samaa kuin edellä tai lisäksi aminosuojaryhmää, jonka jälkeen

b) näin saadusta I mukaisesta yhdisteestä, jossa R_4 on (C_1-C_4) -alkyyli tai ryhmä $-B(R_5R_6)$, lohkaistaan alkyyli- tai $B(R_5R_6)$ -ryhmä kaavan I mukaisen yhdisteen muodostamiseksi, jossa X on vety,

c) kaavan I mukaisesta yhdisteestä, joka R_3 -asemassa sisältää aminosuojaryhmä lohkaistaan tämä ryhmä pois,

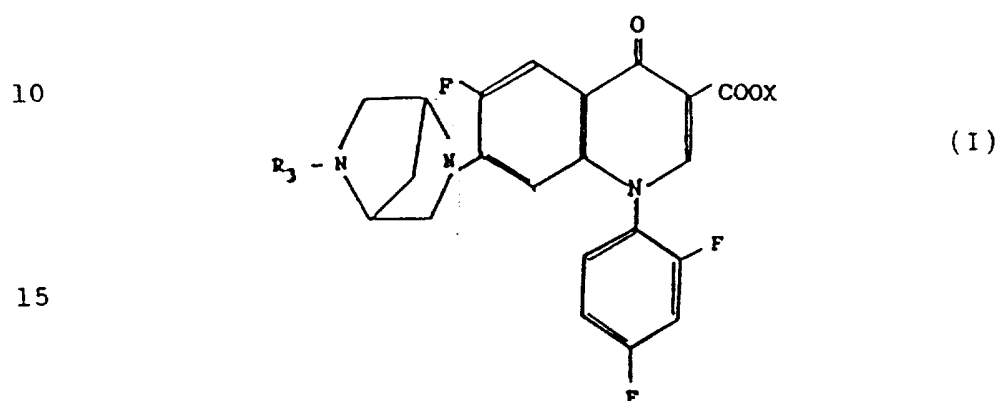
d) kaavan I mukainen yhdiste, jossa R_3 on vety, metyloidaan, bensyloidaan, formyloidaan tai saatetaan reagoimaan bromi-asetonin tai yhdisteen kanssa, jonka kaava on R_7 Hal, jossa

5 R_7 on kaavan III mukainen ryhmä, tai

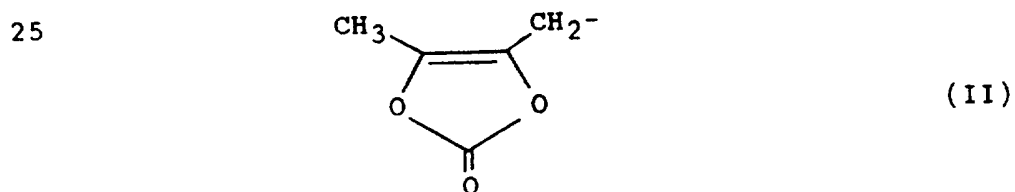
e) menetelmävaihtoehdoilla a) - d) saatu kaavan I mukainen tuote mahdollisesti muunnetaan farmaseuttisesti hyväksyttäväksi additiosuolaksi happojen ja emästen kanssa ja/tai
10 fysiologisesti hyväksyttäväksi estereiksi.

Patentkrav

Förfarande för framställning av farmaceutiskt användbar 7-
 5 diazabicykloalkyl-6-fluor-1-(2,4-difluorfenyl)-1,4-dihydro-
 4-oxo-kinolin-3-karboxylsyra eller karboxylsyrastrar med
 formeln



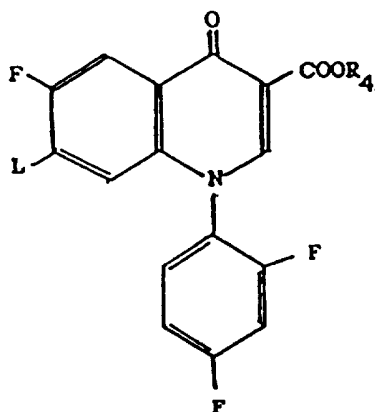
där
 20 X är väte eller en fysiologiskt godtagbar estergrupp och
 R₃ är väte, (C₁-C₄)-alkyl, bensyl, formyl, acetyl eller
 en grupp med formeln



samt deras additionssalter med farmaceutiskt godtagbara
 oorganiska eller organiska syror och/eller deras hydrater,
 k ä n n e t e c k n a t därav, att

35

a) en förening med formeln

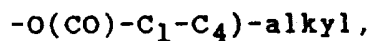


(III)

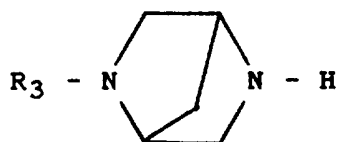
där

L är en nukleofil avgående grupp, såsom klor eller fluor,
 och R_4 är väte, (C_1-C_4) -alkyl eller en borkomplex $-B(R_5R_6)$,
 där

R_5 och R_6 avser det samma och är fluor eller en grupp med
 formeln



omsätts med en förening med formeln



(IV)

där

R_3 avser det samma som ovan eller därtill en aminoskydds-
 grupp, varefter

b) ur en så erhållen förening med formeln I, där R_4 är
 (C_1-C_4) -alkyl eller en grupp $-B(R_5R_6)$, avspjälks alkyl-
 eller $B(R_5R_6)$ -gruppen för bildande av en förening med for-
 meln I, där X är väte,

c) ur en förening med formeln I, som i R_3 -ställning inne-
 håller en aminoskyddsgrupp, avspjälks denna grupp,

d) en förening med formeln, där R_3 är väte, metyleras, bensyleras, formyleras eller omsätts med brom-aceton eller en förening med formeln $R_7 Hal$, där R_7 är en grupp med formeln III, eller

5

e) en produkt med formeln I erhållen enligt något av förfarandalternativen a) - d) eventuellt omvandlas till ett farmaceutiskt godtagbart additionssalt med syror och baser och/eller fysiologisesti godtagbara estrar.

10