

(19) DANMARK



PATENTDIREKTORATET  
TAASTRUP

(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT

(11) 157997 B



(21) Patentansøgning nr.: 4450/84

(51) Int.Cl.<sup>5</sup> C 07 D 401/04

(22) Indleveringsdag: 18 sep 1984

(41) Alm. tilgængelig: 20 mar 1985

(44) Fremlagt: 12 mar 1990

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 19 sep 1983 JP 58/171271 12 mar 1984 JP 59/45664 12 jun 1984 JP 58/171271

18 jun 1984 JP 59/123780

(71) Ansøger: \*HOKURIKU PHARMACEUTICAL CO. LTD.; 1-chome, 3-14 Tatekawacho Katsuyamashi; Fukui, JP

(72) Opfinder: Yasuo \*Itoh; JP, Hideo \*Kato; JP, Nobuo \*Ogawa; JP, Eiichi \*Koshinaka; JP, Tomio \*Suzuki; JP, Noriyuki \*Yagi; JP

(74) Fuldmægtig: Ingeniørfirmaet Lehmann & Ree

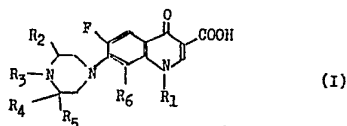
(54) 6-Fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-substituerede piperazinyloquinolin-3-carboxylsyrederivater og deres farmakologisk acceptable salte samt farmaceutiske sammensætninger til brug ved behandling af bakterielle sygdomme

(56) Fremdragne publikationer  
US pat. nr. 4398029

4450-84

(57) Sammendrag:

6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-substituerede piperazinyloquinolin-3-carboxylsyrederivater med den almene formel (I):



hvor R<sub>1</sub> betegner en lavere alkylgruppe med fra 1 til 4 carbonatomer, en vinylgruppe, en 2-fluorethylgruppe eller en 2-hydroxyethylgruppe, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> og R<sub>4</sub> hver betegner et hydrogenatom eller en lavere alkylgruppe med fra 1 til 4 carbonatomer, R<sub>5</sub> betegner en lavere alkylgruppe med fra 1 til 4 carbonatomer, og R<sub>6</sub> betegner et hydrogenatom eller et fluoratom, samt et farmakologisk acceptabelt salt, fremstilles ved forskellige metoder.

En farmaceutisk sammensætning, som indeholder disse nye forbindelser som den aktive bestanddel, kan anvendes som et terapeutisk middel mod bakterier.

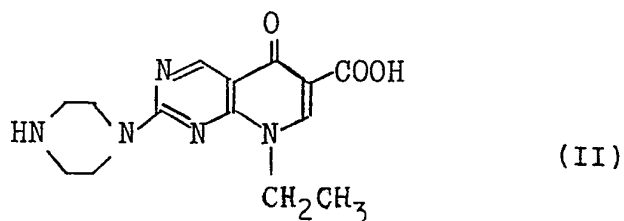
DK 157997 B

Opfindelsen angår hidtil ukendte 6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-substituerede piperazinylquinolin-3-carboxylsyrederivater og deres farmakologisk acceptable salte samt farmaceutiske sammensætninger til brug ved behandling af bakterielle sygdomme.

5

Indtil nu har derivater af pyridoncarboxylsyre været bredt anvendt som antibakterielle lægemidler. Til klinisk behandling af urinvejsinfektion, tarminfektion og galdevejsinfektion har der i handelen således hidtil kunnet fås f.eks. nalidixinsyre, piromidinsyre, pipemidinsyre og cinoxacin. Det mest effektive og mest anvendte antibakterielle middel blandt disse er pipemidinsyre (Merck Index, 10. udg., 7332) med den almene formel (II)

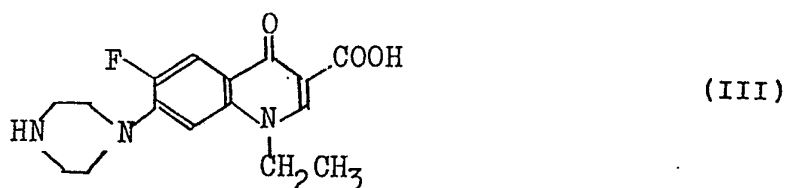
15



20

Med det senere tilkomne norfloxacin (Merck Index, 10. udg., 6541) er pipemidinsyrens antibakterielle virkning blevet forbedret og dets antibakterielle spektrum udvidet. Norfloxacin har den nedenfor viste strukturformel (III) og anvendes til klinisk behandling af impetigo-infektioner, flegmoneinfektioner, subkutan absces og tonsillitis.

25



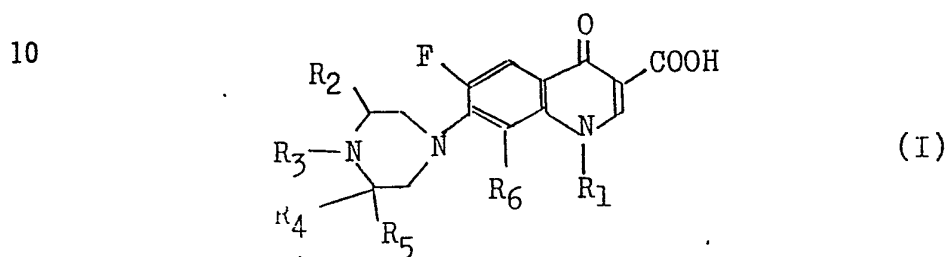
30

De hidtil markedsførte antibakterielle midler er imidlertid utilfredsstillende, navnlig ved behandling af urinvejs sygdomme, eftersom de kun udskilles langsomt med urinen og derfor skal anvendes i store mængder for at tilvejebringe en tilstrækkelig koncentration i urinen til opnåelse af en effektiv antibakteriel virkning. Ved kontinuerlige og langvarige indgivelser vil dette imidlertid kunne bevirke uheldige bivirkninger, f.eks. gastrointestinelle funktionssygdomme.

35

Det ville derfor være ønskeligt at finde mere effektive antibakterielle midler end pipemidinsyre (II) og norfloxacin (III), navnlig med en større urinvejsudskilleleshastighed og en lavere toxicitet.

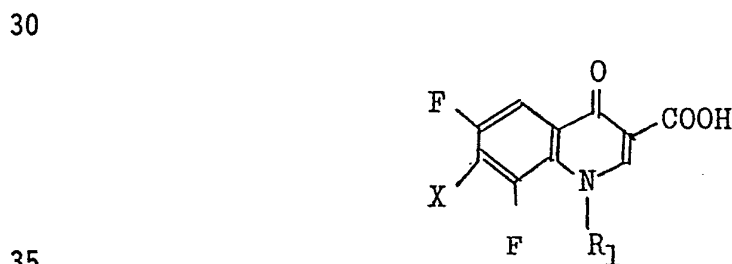
- 5 Den foreliggende opfindelse tilvejebringer sådanne midler i form af 6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-substituerede piperazinylquinolin-3-carboxylsyrederivater og deres farmakologisk acceptable salte, hvilke derivater er ejendommelige ved, at de har den almene formel (I):



- 15 hvor  $R_1$  betegner en lavere alkylgruppe med fra 1 til 4 carbonatomer, en vinylgruppe, en 2-fluorethylgruppe eller en 2-hydroxyethylgruppe,  $R_2$ ,  $R_3$  og  $R_4$  hver betegner et hydrogenatom eller en lavere alkylgruppe med fra 1 til 4 carbonatomer,  $R_5$  betegner en lavere alkylgruppe med fra 1 til 4 carbonatomer, og  $R_6$  betegner et hydrogenatom eller et fluoratom.
- 20

- Desuden tilvejebringer opfindelsen farmaceutiske sammensætninger til brug ved behandling af bakterielle sygdomme, der er kendetegnet ved det i krav 9's kendetegnende del angivne.
- 25

Det skal derudover oplyses, at der også i US patentskrift nr. 4.398.029 er beskrevet quinolincarboxylsyrederivater, hvilke derivater har den almene formel:



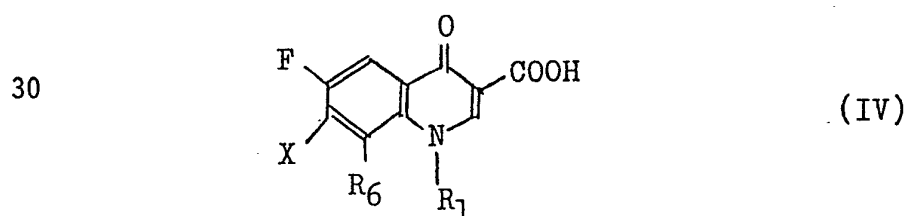
hvor  $R^1$  betegner ethyl eller 2-fluorethyl og X betegner 4-methyl-

1-piperazinyll, 4-allyl-1-piperazinyll, 4-ethyl-1-piperazinyll eller 4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazinyll, men ingen af disse forbindelser har en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkylsubstituent i piperazinyllsubstituentens position 3, som det er tilfældet med quinolincarboxylsyrederivaterne ifølge  
5 opfindelsen.

I den foreliggende beskrivelse omfatter den lavere alkylgruppe, der er repræsenteret ved R<sub>1</sub>-R<sub>5</sub> i den almene formel (I) f.eks. methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl og tert.-butyl, navnlig  
10 methyl- og ethylgrupper. Farmakologisk acceptable salte af forbindelserne med den almene formel (I) er syreadditionssalte eller alkaliadditionssalte. Førstnævnte indbefatter mineralsyresalte, såsom saltsyre, sulfat, nitrat, hydrobromat, hydroiodat, phosphat osv., og organiske salte, såsom acetat, maleat, fumarat, citrat  
15 eller tartrat osv. Alkaliadditionssaltene indbefatter uorganiske alkalisalte, såsom natrium-, kalium-, calcium- eller ammoniumsalte m.fl., eller organiske basesalte, såsom ethanolaminsalte eller N,N-dialkylethanolaminsalt m.fl.

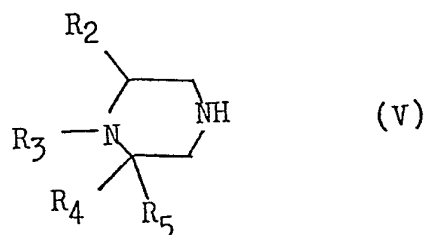
20 Ifølge den foreliggende opfindelse kan de nye forbindelser, 6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-substituerede piperazinyllquinolin-3-carboxylsyre, der har den almene formel (I) fremstilles ved forskellige metoder.

25 Ved den første metode opnås forbindelser med den almene formel (I) ved at en 6-fluor-7-halogeno-1,4-dihydro-4-oxoquinolin-3-carboxylsyre med den almene formel (IV),



35 hvor R<sub>1</sub> og R<sub>6</sub> har den tidligere angivne betydning, X betegner et chloratom eller et fluoratom, omsættes med et piperazinderivat med den almene formel (V),

4



5

hvor  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  og  $R_5$  har den tidligere angivne betydning, i nærvær eller fravær af et opløsningsmiddel.

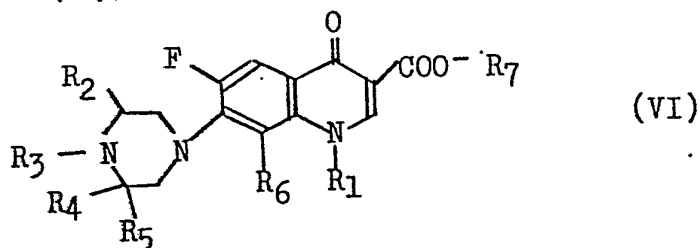
- 10 Det ved fremgangsmåden anvendte opløsningsmiddel er f.eks. vand, alkoholer, såsom butanol, 3-methoxybutanol eller isoamylalkohol; ethere, såsom ethylenglycoldimethylether (monoglyme), diethylenglycoldimethylether (diglyme), triethylenglycoldimethylether (tri-  
 15 glyme); aprotiske, polære opløsningsmidler, såsom dimethylformamid, dimethylsulfoxid eller hexamethylphosphorsyretriamid; aromatiske carbonhydrider, såsom benzen eller toluen, eller organiske baser, såsom pyridin, picolin, lutidin, collidin eller triethylamin.

20 Den ovennævnte reaktion skal udføres inden for temperaturområder på fra stuetemperatur til  $200^{\circ}\text{C}$ , fortrinsvis fra  $100$  til  $180^{\circ}\text{C}$ .

Udgangsmaterialet til denne metode, en 6-fluor-7-halogeno-1,4-dihydro-4-oxoquinolin-3-carboxylsyre med den almene formel (IV), er f.eks. de forbindelser, der allerede er omtalt i de ikke undersøgte  
 25 JP patentpublikationer nr. 141286/1978, nr.47658/1980 og nr. 30964/1981.

Piperazinderivatet med den almene formel (V) er også en kendt forbindelse, og f.eks. omtalt i beskrivelsen til US patent nr.  
 30 2.780.625 og ZA patent nr. 6.807.552.

Ifølge en anden fremgangsmåde fremstilles forbindelserne ifølge opfindelsen ved at hydrolysere et 6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-substitueret piperazinylquinolin-3-carboxylsyreesterderivat med den  
 35 almene formel (VI),



hvor  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  og  $R_6$  har den tidligere angivne betydning, og  $R_7$  betegner en lavere alkylgruppe med fra 1 til 4 carbonatomer.

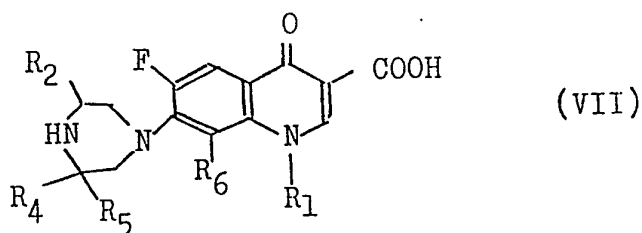
Hydrolysen udføres på i sig selv kendt måde under anvendelse af en syre, såsom saltsyre eller svovlsyre, eller under anvendelse af en base, såsom natriumhydroxid eller kaliumhydroxid.

Disse syrer eller baser kan anvendes til hydrolysen i form af vandige opløsninger, ethanol- eller methanolopløsninger eller opløsninger af vandige organiske opløsningsmidler.

Reaktionen skal udføres ved en temperatur inden for området fra stuetemperatur til tilbagesvalingstemperaturen for det anvendte opløsningsmiddel.

Udgangsmaterialet for denne metode, et 6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-substitueret piperazinylquinolin-3-carboxylsyreesterderivat er en ny forbindelse, og en fremgangsmåde til fremstilling heraf omtales i de efterfølgende eksempler.

Ved den tredje fremgangsmåde fremstilles forbindelserne med den almene form (I) ved at anvende et 6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-substitueret piperazinylquinolin-3-carboxylsyrederivat med den almene formel af (VII),



Hvor  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  og  $R_6$  har den tidligere angivne betydning. Denne formel er den samme som formel (I) med undtagelse af, at  $R_3$  er erstattet med et hydrogenatom. Ovennævnte derivat omsættes med en carbonylforbindelse med den almene formel (VIII),



5

hvor  $\text{R}_8$  betegner et hydrogenatom eller en lavere alkylgruppe med fra 1 til 3 carbonatomer, i nærvær af myresyre.

10 Formler på carbonylforbindelsen med den almene formel (VIII) er formaldehyd, acetaldehyd og propionaldehyd. Formaldehyd anvendes fortrinsvis i form af en vandig opløsning (formalin). I tilfældet med acetaldehyd eller propionaldehyd er det ønskeligt at anvende nitrobenzen som et opløsningsmiddel for reaktionen.

15 Reaktionen udføres ved en temperatur i området fra 100 til 200°C fortrinsvis ved tilbagesvalingstemperaturen for det ved reaktionen anvendte opløsningsmiddel.

20 Ved en fjerde fremgangsmåde fremstilles forbindelser med den almene formel (I) ved at omsætte et 6-fluor-1, 4-dihydro-4-oxo-7-substitueret piperazinylquinolin-3-carboxylsyrederivat med den almene formel (VII) med et alkylhalogenid med den almene formel (IX)



25

hvor  $\text{R}_3$  har den tidligere anførte betydning, og A betegner et halogenatom, i et opløsningsmiddel i nærvær eller fravær af en base som et syrebindende middel.

30 Det ved denne reaktion anvendte opløsningsmiddel kan være et hvilket som helst så længe det ikke hæmmer reaktionen. Eksempler er acetone, ethanol, ether, tetrahydrofuran, dimethylformamid, dioxan, benzen, toluen eller chloroform.

35 Som syrebindende middel kan der ved den foreliggende opfindelse for eksempel anvendes trietylamin, pyridin eller kaliumcarbonat.

Reaktionen udføres ved en temperatur i området fra stuetemperatur til tilbagesvalingstemperatur for det anvendte opløsningsmiddel,

fortrinsvis ved 50 til 100°C.

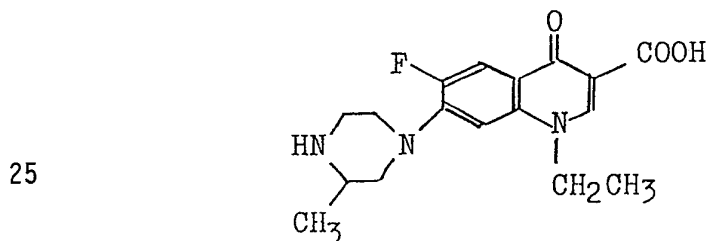
De nye forbindelser, 6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-substituerede piperazinyloquinolin-3-carboxylsyrederivater med den almene formel (I) og de farmakologisk acceptable salte heraf har en antibakteriel virkning mod både grampositive og gramnegative mikroorganismer og er meget anvendelige som lægemidler.

Den antimikrobielle aktivitet, det antibakterielle spektrum og urinvejsudskillelsen er vist i tabel 1 henholdsvis tabel 2 som eksempler på de foreliggende forbindelsers forstærkende farmakologiske virkning.

Den akutte toxicitet er blevet bestemt som vist i tabel 3, hvor der som et referencemiddel er anvendt norfloxacin, et handelsprodukt med den almene formel (III).

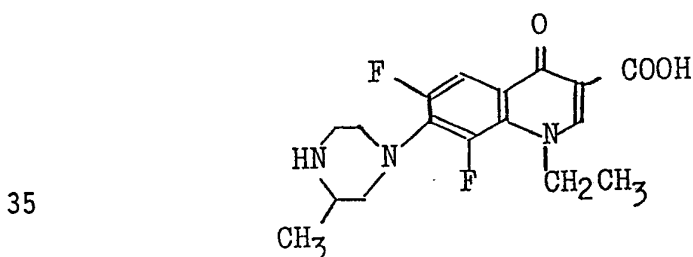
Testforbindelser:

Forbindelse ifølge opfindelsen (eksempel 1).



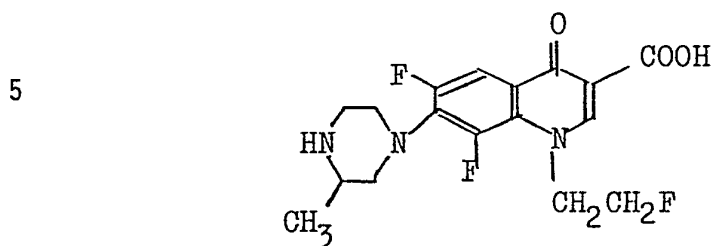
Forbindelse ifølge opfindelsen (eksempel 4).

30

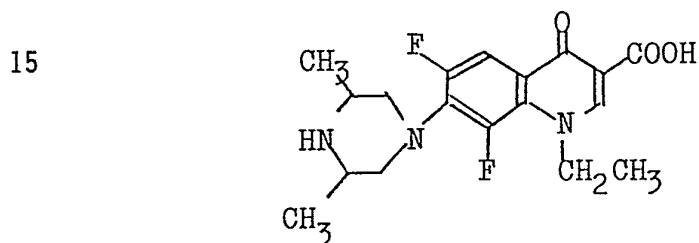




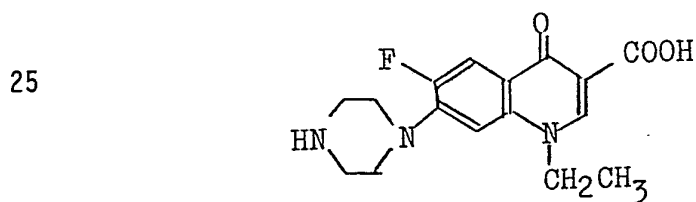
Forbindelse ifølge opfindelsen (eksempel 16).



Forbindelse ifølge opfindelsen (eksempel 20).



Referenceforbindelse (norfloxacin)



### 1. Antibakterielt spektrum

Forsøg:

- 35 De minimale hæmmende koncentrationer (MIC = minimum inhibitory concentrations) bestemtes ved "dobbeltagarfortyndingsmetoden" (Chemotherapy, 29 (1), 76 (1981)). Natkulturer i Mueller-Hinton-mediet suspenderedes i pufret saltgelatineopløsning. Et pødevad bakteriesuspension ( $10^6$  eller  $10^8$  kolonidannende enheder/ml)

inkuberedes på plader indeholdende testforbindelsen. Pladen inkuberedes i 18 timer ved 37°C, MIC-værdien var den laveste koncentration af forbindelsen, som inhiberede synlig vækst. Resultaterne er angivet i tabel 1.

5

Tabel 1 Antibakteriel spektrum (minimal koncentration, der fremkalder væksthæmning, µg/ml. 10<sup>6</sup> celler/ml).

	Bakterier	Gram	Eks. 1	Eks. 4*	Eks. 16	Eks. 20	Ref. lægemidd.
10	<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	+	0,10	0,10	0,30	0,20	0,10
	<i>Micrococcus luteus</i> ATCC 9341	+	25	6,25	6,25	12,5	6,25
	<i>Staphylococcus aureus</i> PAD209PJC-1	+	0,20	0,39	0,39	0,78	0,20
	<i>Staphylococcus aureus</i> Terajima	+	0,39	0,78	0,78	1,56	0,39
15	<i>Staphylococcus aureus</i> MS-353	+	0,39	0,78	1,56	1,56	6,25
	<i>Streptococcus pyogenes</i> Coök	+	3,13	3,13	3,13	6,25	1,56
	<i>Escherichia coli</i> NIHJ-JC-2	-	0,10	0,05	0,10	0,39	0,05
	<i>Escherichia coli</i> K-12 C600	-	0,10	0,05	0,20	0,20	0,05
20	<i>Klebsiella pneumoniae</i> PCI-602	-	0,025	0,0125	0,025	0,20	0,025
	<i>Salmonella typhimurium</i> IID 971	-	0,10	0,05	0,20	0,20	0,05
	<i>Salmonella typhi</i> 901	-	0,05	0,0125	0,10	0,10	0,025
	<i>Salmonella paratyphi</i> 1015	-	0,0125	0,025	0,05	0,10	0,025
	<i>Salmonella schottmulleri</i> 8006	-	0,025	0,025	0,10	0,10	0,025
25	<i>Salmonella enteritidis</i> G14	-	0,10	0,05	0,20	0,39	0,05
	<i>Serratia marcescens</i> IAM1184	-	0,20	0,10	0,20	0,78	0,10
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 9027	-	0,10	0,05	0,10	0,20	0,05
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> IFO 3445	-	0,78	0,78	0,78	3,13	0,78
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> NCTC 10490	-	0,39	0,78	0,39	0,78	0,78
30	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> PAOI	-	0,78	1,56	1,56	3,13	0,39
	<i>Proteus morgani</i> IFO 3848	-	0,025	0,025	0,05	0,20	0,025
	<i>Proteus mirabilis</i> IFO 3849	-	0,39	0,20	0,39	1,56	0,10
	<i>Proteus vulgaris</i> OX-19	-	0,05	0,05	0,20	0,10	0,05
	<i>Proteus vulgaris</i> HX-19	-	0,025	0,025	0,05	0,20	0,025
35	<i>Proteus rettgeri</i> IFO 3850	-	0,10	0,05	0,20	0,39	0,05
	<i>Enterobacter aerogenes</i> ATCC 13048	-	0,10	0,10	0,20	0,20	0,10
	<i>Enterobacter cloacae</i> 963	-	0,10	0,10	0,20	0,20	0,05

\* fri

2. Urinvejsudskillelse

## Forsøg:

5 Der anvendtes hanrotter af SD-stammen, og som vejede 180-210 g, med  
8 dyr i en gruppe. Testforbindelser suspenderet i 0,5%  
carboxymethylcellulose blev indgivet pr. os til rotter, der havde  
fastet i 24 timer, i en dosis på 20 mg/kg. Urin samledes fra 0 til 6  
10 timer og fra 6 til 24 timer, og urinvejsudskillelsen målt ved bio-  
assay under anvendelse af Escherichia coli NIHJ-JC-2. Resultaterne  
vises i tabel 2.

Bioassay:

15 Den anvendte assaymetode var "skål-plade metoden" under anvendelse  
af Escherichia coli NIHJ-JC-2. Om nødvendigt fortyndedes urinen på  
passende måde med 1/15 M fosfatpuffer pH 7,0 før assay. Standard-  
kalibreringskurver udførtes i 1/15 M fosfatpuffer, pH 7,0.

20

Tabel 2Urinvejsudskillelse

	Lægemiddelkoncentration		Hastighed for urinvejs-
	i urin ( $\mu\text{g/ml}$ )		udskillelse (%)
	<u>0-6 timer</u>	<u>6-24 timer</u>	<u>0-24 timer</u>
Eksempel 1	514	28	30
Eksempel 4*	659	87	75 *fri
30 Eksempel 16	344	46	41
Reference-			
lægemiddel	63	9	10

35

3. Akut toxicitet

## Forsøg:

Der anvendtes 4 uger gamle hanmus af ddY-stammen med 10 dyr i en  
gruppe. Testforbindelser suspenderet i 0,5% carboxymethylcellulose

blev indgivet per os (p.o.) i musene. I tilfældet med intravenøs (i.v.) indgivelse blev testforbindelserne opløst i 0,1N HCl opløsning og blev neutraliseret med 0,1 N NaOH opløsning. LD<sub>50</sub> bestemtes ved "probit-metoden" ud fra døde dyr på 10 dage. Resultaterne angives i tabel 3.

Tabel 3

Akut toxicitet

10

LD<sub>50</sub> (mg/kg)

<u>Lægemiddel</u>	<u>p.o.</u>	<u>i.v.</u>	
Eksempel 1	>4000	348,5 (326,6 - 372,0) <sup>*1</sup>	
15 Eksempel 4 <sup>*2</sup>	>4000	245,6 (223,7 - 269,6)	
Referencelægemiddel	>4000	229,5 (211,1 - 252,7)	

\* 1 ( ) = 95% konfidensgrænse

20

\* 2. fri

Det fremgår klart af resultaterne ovenfor, at forbindelserne ifølge opfindelsen udskilles hurtigt med urinen og har lav toxicitet sammenlignet med referencelægemidlet.

25

Sammenholdt med, at det antibakterielle spektrum for forbindelserne ifølge opfindelsen er omtrent det samme som for referencelægemidlet, er det derfor klart, at forbindelserne ifølge opfindelsen er meget nyttige som lægemidler til klinisk brug på grund af de overlegne farmaceutiske virkninger, der opnås ved den hurtige udskillelse og den lavere toxicitet.

30

De foreliggende forbindelser er derfor mere sikre end de traditionelle markedsførte lægemidler, og de antages at være meget nyttige som kliniske lægemidler.

35

Nødvendig mængde til behandling:

Normalt skal der oralt indgives ialt 150 til 1000 mg, som fordeles over 2 til 4 gange pr. dag pr. voksen.

Fremstillingen af forbindelserne ifølge opfindelsen forklares yderligere i de efterfølgende eksempler, som gives alene til illustration.

5 Eksempel 1

1-Ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-7-(3-methyl-1-piperaziny)-4-oxoquinolin-3-carboxylsyre

- 10 En blanding af 15,00 g 7-chloro-1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxoquinolin-3-carboxylsyre, 16,70 g 2-methylpiperazin og 70 ml pyridin opvarmedes i 14 timer under tilbagesvaling. Reaktionsblandings opløsningsmiddel afdampedes, og resten blev gjort sur med 50% vandig eddikesyre. Opløsningen behandledes med aktiveret kul og neutraliseredes med 20% vandig natriumhydroxid. Derefter blev opløsningen 15 igen behandlet med aktivt kul og koncentreret. Præcipitatet blev frafiltreret og opløst i ethanol. Opløsningen blev gjort sur med ethanolisk hydrogenchlorid og koncentreret. Præcipitatet frafiltreredes og omkrystalliseredes fra vandig ethanol til frembringelse 20 af 8,19 g af hydrochloridet af titelforbindelsen som svagt gule nåle, smeltepunkt  $>300^{\circ}\text{C}$ .

Analyse for  $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{FN}_3\text{O}_3 \cdot \text{HCl}$

- 25 Beregnet %: C: 55,21; H: 5,72; N: 11,36  
Fundet %: C: 55,13; H: 5,72; N: 11,17

Eksempel 2

- 30 7-(3,4-Dimethyl-1-piperaziny)-1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxoquinolin-3-carboxylsyre

- En blanding af 2,69 g 1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-7-(3-methyl-1-piperaziny)-4-oxoquinolin-3-carboxylsyrehydrochlorid, 5,4 ml 90% 35 myresyre, 3,5 ml 37% formalin og 0,70 g kaliumcarbonat opvarmedes i 5 timer under tilbagesvaling. Reaktionsblandingen neutraliseredes med 20% vandig natriumhydroxid. Præcipitatet filtreredes og omkrystalliseredes fra en blanding af chloroform og methanol til dannelse af 1,70 g af titelforbindelsen som farveløse nåle, smeltepunkt

244-46°C.

Analyse for  $C_{18}H_{22}FN_3O_3$ 

5    Beregnet %:    C: 62,24; H: 6,38; N: 12,10  
      Fundet %:     C: 62,02; H: 6,37; N: 12,05

Eksempel 3

10    1-Ethyl-7-(4-ethyl-3-methyl-1-piperaziny1)-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxoquinolin-3-carboxylsyre

15    En opløsning af 1,00 g 1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-7-(3-methyl-1-piperaziny1)-4-oxoquinolin-3-carboxylsyrehydrochlorid, 1,29 g ethyl-iodid og 1,09 g triethylamin i 20 ml N,N-dimethylformamid opvarmedes ved 70 til 80°C i 1,5 timer. Reaktionsblandings opløsningsmiddel fordampedes, og resten blev gjort sur med 50% vandig eddikesyre. Opløsningen neutraliseredes med 20% vandig natriumhydroxid, og præcipitatet filtreredes. Præcipitatet kromatograferedes på silica-  
 20    gel under anvendelse af chloroform:methanol (9:1) som elueringsmiddel til frembringelse af 0,47 g af titelforbindelsen som farveløse krystaller, der blev omkrystalliseret fra en blanding af chloroform og methanol i form af farveløse nåle, smeltepunkt 203-05°C.

25    Analyse for  $C_{19}H_{24}FN_3O_3$ 

     Beregnet %:    C: 63,14; H: 6,69; N: 11,63  
      Fundet %:     C: 62,82; H: 6,78; N: 11,66

30    Eksempel 4

1-Ethyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-7-(3-methyl-1-piperaziny1)-4-oxoquinolin-3-carboxylsyre

35    En blanding af 1,00 g 1-ethyl-6,7,8-trifluor-1,4-dihydro-4-oxoquinolin-3-carboxylsyre, 1,10 g 2-methylpiperazin og 10 ml pyridin opvarmedes i 15 minutter under tilbagesvaling. Reaktionsblandingen indampedes, og der tilsattes methanol til resten. Præcipitatet filtreredes og omkrystalliseredes fra ethanol til frembringelse af 0,36

g af titelforbindelsen i form af farveløse nåle, smeltepunkt 239-240,5°C.

Analyse for  $C_{17}H_{19}F_2N_3O_3$

5

Beregnet %: C: 58,11; H: 5,45; N: 11,96

Fundet %: C: 57,98; H: 5,47; N: 12,18

På sædvanlig måde fremstilledes hydrochloridet, og det omkrystalliseredes fra vand som farveløse nåle, smeltepunkt 290-300°C (sønderdeling).

10

Analyse for  $C_{17}H_{19}F_2N_3O_3 \cdot HCl$

15 Beregnet %: C: 52,65; H: 5,20; N: 10,84

Fundet %: C: 52,78; H: 5,32; N: 10,65

#### Eksempel 5

20 7-(3,4-Dimethyl-1-piperaziny)-1-ethyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxoquinolin-3-carboxylsyre

En blanding af 1,40 g 1-ethyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-7-(3-methyl-1-piperaziny)-4-oxoquinolin-3-carboxylsyre, 2,8 ml 90% myresyre og 2,2 ml 37% formalin opvarmedes i 4 timer under tilbagesvaling. Reaktionsblandingen indampedes, og resten blev opløst i vand. Opløsningen neutraliseredes med vandig natriumbicarbonat. Præcipitatet filtreredes og omkrystalliseredes fra ethanol til frembringelse af 0,32 g af titelforbindelsen som farveløse nåle, smeltepunkt 211,5-212°C.

30

Analyse for  $C_{18}H_{21}F_2N_3O_3$

Beregnet %: C: 59,17; H: 5,79; N: 11,50

35 Fundet %: C: 59,29; H: 5,87; N: 11,55

Eksempel 61-Ethyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-7-(3-methyl-1-piperazinyl)-4-oxoquinolin-3-carboxylsyre

5

a) Til en opløsning af 0,55 g 1-ethyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-7-(3-methyl-1-piperazinyl)-4-oxoquinolin-3-carboxylsyreethylester i 5,5 ml ethanol tilsættes 11 ml 18% saltsyre, og blandingen opvarmes i 4 timer under tilbagesvaling. Præcipitatet filtreres og vaskedes med ethanol og ether. Omkrystallisering fra vand gav 0,43 g saltsyre af titelforbindelsen som farveløse nåle. Denne forbindelse havde identiske NMR- og IR-spektre med den i eksempel 4 fremstillede forbindelse.

15

b) 1-Ethyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-7-(3-methyl-1-piperazinyl)-4-oxoquinolin-3-carboxylsyreethylester anvendt ovenfor fremstilledes på følgende måde. En blanding af 1,50 g 1-ethyl-6,7,8-trifluor-1,4-dihydro-4-oxoquinolin-3-carboxylsyreethylester, 1,50 g 2-methylpiperazin og 5 ml pyridin opvarmedes i 3 timer under tilbagesvaling. Opløsningsmidlet for reaktionsblandingen afdampedes og resten opløstes i chloroform. Opløsningen vaskedes med vand, tørredes og inddampedes. Resten omkrystalliseredes fra en blanding af benzen og isopropylether til frembringelse af 1,00 g af titelforbindelsen som farveløse nåle, smeltepunkt 126,5-127,5°C.

25

Analyse for  $C_{19}H_{23}F_2N_3O_3$

Beregnet %: C: 60,15; H: 6,11; N: 11,08

Fundet %: C: 60,30; H: 6,34; N: 10,84

30

Eksempel 76,8-Difluor-1,4-dihydro-1-isopropyl-7-(3-methyl-1-piperazinyl)-4-oxoquinolin-3-carboxylsyre

35

a) En blanding af 0,68 g 6,7,8-trifluor-1,4-dihydro-1-isopropyl-4-oxoquinolin-3-carboxylsyre, 0,72 g 2-methylpiperazin og 10 ml pyridin behandles på samme måde som beskrevet i eksempel 4 til frembringelse af 0,42 g af titelforbindelsen som farveløse



krystaller, smp. 217-218<sup>0</sup>C.

Analyse for  $C_{18}H_{21}F_2N_3O_3 \cdot 1/2H_2O$

5    Beregnet %:    C: 57,75;    H: 5,92;    N: 11,22  
      Fundet %:     C: 57,53;    H: 5,97;    N: 11,13

b) 6,7,8-Trifluor-1,4-dihydro-1-isopropyl-4-oxoquinolin-3-carboxylsyren anvendt ovenfor fremstilledes som følger.

10

7,70 g Natriumborhydrid sættes til en blanding af 3,70 g 2,3,4-trifluoranilin, 10,30 g natriumacetat, 20 ml acetone, 19,6 ml eddikesyre og 39 ml vand under omrøring og isafkøling. Efter 2 timer blev reaktionsblandingen gjort alkalisk med natriumcarbonat og ekstraheret med benzen. Ekstraktet vaskedes med NaCl-mættet vand, 15 tørredes, og opløsningsmidlet afdampedes til frembringelse af 3,17 g 2,3,4-trifluor-N-isopropylanilin som en farveløs olie.

20

IR    film  
      max  $\nu$  cm<sup>-1</sup>: 3450 (NH)

En blanding af 2,50 g 2,3,4-trifluor-N-isopropylanilin og 2,80 g 2-ethoxymethylenmalonsyrediethylester opvarmedes i 1 time ved 160-170<sup>0</sup>C. Der sættes hexan til reaktionsblandingen, hvorefter den 25 afkøledes. Krystallerne filtreredes til frembringelse af 2,45 g 2-(2,3,4-trifluor-N-isopropylanilino)-methylenmalonsyrediethylester, som omkrystalliseredes fra hexan som farveløse nåle, smeltepunkt 92,5-93<sup>0</sup>C.

30    Analyse for  $C_{17}H_{20}F_3NO_4$

Beregnet %:    C: 56,82;    H: 5,61;    N: 3,90  
      Fundet %:     C: 56,83;    H: 5,67;    N: 3,91

35    En blanding af 9,00 g 2-(2,3,4-trifluor-N-isopropylanilino)-methylenmalonsyrediethylester og 90,0 g polyphosphorsyre opvarmedes i 1 time ved 80-85<sup>0</sup>C under omrøring. Reaktionsblandingen blev udhældt i isvand og ekstraheret med chloroform. Ekstraktet vaskedes med vand, tørredes, og opløsningsmidlet afdampedes. En blanding af 90 ml

18% saltsyre og 45 ml ethanol sattes til resten, og blandingen tilbagesvales i 1,5 timer. Præcipitatet filtreredes og vaskedes med ethanol til frembringelse af 1,40 g af titelforbindelsen, som blev omkrystalliseret fra en blanding af chloroform og ethanol i form af svagt brune nåle, smeltepunkt 261-262,5°C.

Analyse for  $C_{13}H_{10}F_3NO_3$

Beregnet %: C: 54,74; H: 3,53; N: 4,91  
 10 Fundet %: C: 54,64; H: 3,47; N: 4,93

Eksempel 8

(R)-(+)-1-Ethyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-7-(3-methyl-1-piperazinyl)-  
 15 4-oxyquinolin-3-carboxylsyre

En blanding af 2,00 g 1-ethyl-6,7,8-trifluor-1,4-dihydro-4-oxoquinolin-3-carboxylsyre, 1,50 g (R)-(-)-2-methylpiperazin( $[\alpha]_D^{21} -6,40$  (c=1, ethanol)) og 15 ml pyridin opvarmedes i 15 minutter under tilbagesvaling. Efter afslutning af reaktionen afdampedes opløsningsmidlet, og resten opløstes i 10% saltsyre. Opløsningen neutraliseredes i vandig natriumbicarbonat. Præcipitatet filtreredes, tørredes og opløstes i en blanding af chloroform og methanol. Opløsningen blev gjort sur med ethanolisk hydrogenchlorid. Præcipitatet  
 25 filtreredes og opløstes i vand. Opløsningen neutraliseredes med vandig bicarbonat, og præcipitatet filtreredes til frembringelse af 1,72 g af titelforbindelsen, som blev omkrystalliseret fra en blanding af chloroform og ethanol i form af farveløse nåle, smeltepunkt 244,5-245,5°C,  $[\alpha]_D^{21} +39,50$  (c=1, chloroform).

30

Analyse for  $C_{17}H_{19}F_2N_3O_3$

Beregnet %: C: 58,11; H: 5,45; N: 11,96  
 Fundet %: C: 58,12; H: 5,72; N: 12,07

35

Eksempel 96-Fluor-1-(2-fluorethyl)-1,4-dihydro-7-(3-methyl-1-piperaziny1)-4-oxoquinolin-3-carboxylsyre

5

En blanding af 1,50 g 7-chlor-6-fluor-1-(2-fluorethyl)-1,4-dihydro-4-oxoquinolin-3-carboxylsyre, 1,60 g 2-methylpiperazin og 8 ml pyridin opvarmedes i 11 timer under tilbagesvaling. Opløsningsmidlet fra reaktionsblandingen afdampedes, og resten opløstes i varmt vand. Efter afkøling af opløsningen filtreredes præcipitatet, og det omkrystalliseredes fra ethanol til frembringelse af 0,6 g af titel-

10 forbindelsen i form af farveløse nåle, smeltepunkt 226-227°C,

15

Analyse for  $C_{17}H_{19}F_2N_3O_3$ 

Beregnet %: C: 58,11; H: 5,45; N: 11,96

Fundet %: C: 58,14; H: 5,80; N: 11,61

20

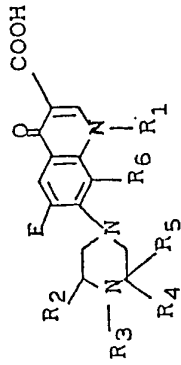
På tilsvarende måde som beskrevet i eksemplerne 1 til 9 fremstilles forbindelserne i eksemplerne 10 til 29.

25

30

35

Tabel 4



Nr.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>	Krystal	Smeltepunkt (opløsningsmiddel)
10	Et	H	H	H	Et	H	Farveløse krystaller	>300° (H <sub>2</sub> O-acetone)
11	Et	H	Me	H	Et	H	Farveløse nåle	213-215° (CHCl <sub>3</sub> -MeOH)
12*	Me	H	H	H	Me	H	Farveløse nåle	>300° (H <sub>2</sub> O-EtOH)
13	Me	H	H	H	Me	F	Farveløse skæl	249-250° (CHCl <sub>3</sub> -EtOH)
14	2 Et	H	H	H	Me	F	Farveløse nåle	242, 2-243, 5° (CHCl <sub>3</sub> -EtOH)
15	-CH=CH <sub>2</sub>	H	H	H	Me	F	Svagt gule krystaller	254-255° (sønderdeling) (H <sub>2</sub> O)
16	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> F	H	H	H	Me	F	Farveløse nåle	262-263° (CHCl <sub>3</sub> -EtOH)
17*	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	H	H	H	Me	H	Farveløse nåle	295-298° (sønderdeling) (H <sub>2</sub> O-EtOH)
18	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	H	Me	H	Me	H	Farveløse nåle	258-260° (sønderdeling) (CHCl <sub>3</sub> -MeOH)
19*	1 Et	Me	H	H	Me	H	Farveløse krystaller	>300° (MeOH)
20	Et	Me	H	H	Me	F	Farveløse krystaller	233-234° (CHCl <sub>3</sub> -EtOH)
21	Et	H	H	Me	Me	H	Farveløse krystaller	208, 5-209, 5° (EtOH)
22	Et	H	H	Me	Me	F	Svagt gule nåle	207-208° (EtOH)
23	Et	Me	Me	H	Me	F	Farveløse nåle	216-217° (EtOH)
24	Me	H	Me	H	Me	H	Farveløse nåle	262-263° (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> -EtOH)
25	Pr	H	H	H	Me	H	Svagt gule krystaller	163-164° (EtOH-C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> )
26	Pr	H	Me	H	Me	H	Svagt gule nåle	157-158° (C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> -hexan)
27	iPr	H	Me	H	Me	F	Svagt gule nåle	190, 5-191, 5° (C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> -hexan)
28	Pr	H	H	H	Me	F	Svagt gule nåle	211-212° (CHCl <sub>3</sub> -EtOH)
29	Pr	H	Me	Me	Me	F	Svagt gule skæl	186, 5-187, 5° (EtOH)

\* 1 hydrochlorid. \* 2 (S)-(-)-, [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -34,1° (C=1, CHCl<sub>3</sub>).

Eks.	Nr.	Formel	Analyse		
			Beregnet		Fundet
			C	H	N
	10	$C_{18}H_{22}FN_3O_3 \cdot HCl$	56,32	6,04	10,95
	11	$C_{19}H_{24}FN_3O_3$	63,14	6,69	11,63
	12	$C_{16}H_{18}FN_3O_3 \cdot HCl \cdot 1/4_2O$	53,34	5,45	11,66
	13	$C_{16}H_{17}F_2N_3O_3$	56,98	5,08	12,46
	14	$C_{17}H_{19}F_2N_3O_3$	58,11	5,45	11,96
	15	$C_{17}H_{17}F_2N_3O_3 \cdot 1/2H_2O$	56,98	5,06	11,73
	16	$C_{17}H_{18}F_3N_3O_3$	55,28	4,91	11,38
	17	$C_{17}H_{20}FN_3O_4 \cdot HCl$	52,92	5,49	10,89
	18	$C_{18}H_{22}FN_3O_4$	59,40	6,10	11,56
	19	$C_{18}H_{22}FN_3O_3 \cdot HCl$	56,32	6,04	10,95
	20	$C_{18}H_{21}F_2N_3O_3$	59,17	5,79	11,50
	21	$C_{18}H_{22}FN_3O_3$	62,23	6,38	12,10
	22				
	23	$C_{19}H_{23}F_2N_3O_3$	60,15	6,11	11,08
	24	$C_{17}H_{20}FN_3O_3$	61,25	6,05	12,60
	25	$C_{18}H_{22}FN_3O_3 \cdot 1/4H_2O$	61,43	6,44	11,94
	26	$C_{19}H_{24}FN_3O_3$	63,14	6,69	11,63
	27	$C_{19}H_{23}F_2N_3O_3$	60,15	6,11	11,08
	28	$C_{18}H_{21}F_2N_3O_3$	59,17	5,79	11,50
	29	$C_{19}H_{23}F_2N_3O_3$	60,15	6,11	11,08
			56,10	6,01	10,89
			63,11	7,01	11,54
			53,31	5,75	11,56
			56,86	5,36	12,17
			58,01	5,64	11,77
			57,04	5,18	11,46
			55,10	5,02	11,41
			52,57	5,72	10,72
			59,14	6,39	11,49
			56,05	6,27	10,84
			59,23	5,95	11,49
			62,10	6,62	11,86
			60,09	6,49	11,09
			60,94	6,38	12,51
			61,20	6,58	11,73
			62,98	6,98	11,61
			60,00	6,35	11,13
			58,86	6,14	11,38
			59,85	6,31	10,92

\* 1 hydrochlorid. \* 2 (S)-(-)- $[\alpha]_D^{20}$  -34,1° (C=1,  $CHCl_3$ ).

Eksempel 307-(3,4-Dimethyl-1-piperaziny1)-6,8-difluor-1,4-dihydro-1-methyl-4-oxoquinolin-3-carboxylsyre

5

En blanding af 700 mg 6,7,8-trifluor-1,4-dihydro-1-methyl-4-oxoquinolin-3-carboxylsyre, 930 mg 1,2-dimethylpiperazin og 5 ml pyridin opvarmedes i 20 minutter under tilbagesvaling. Reaktionsblandingen inddampedes, og resten blev opløst i en blanding af chloroform og methanol. Opløsningen blev gjort sur med ethanolisk hydrogenchlorid. Præcipitatet filtreredes derefter og opløstes i vand. Opløsningen neutraliseredes med natriumbicarbonat og ekstraheredes med chloroform. Ekstraktet vaskedes med vand, tørredes og inddampedes. Methanol sættes til resten, og præcipitatet filtreredes til frembringelse af 730 mg af den ønskede forbindelse, som omkry-

10

15

stalliseredes fra en blanding af chloroform og ethanol i form af farveløse nåle, smeltepunkt 231-232,5<sup>0</sup>C.

Analyse for  $C_{17}H_{19}F_2N_3O_3$

20

Beregnet %: C: 58,11; H: 5,45; N: 11,96  
Fundet %: C: 58,13; H: 5,54; N: 11,99

De efterfølgende forbindelser fremstilledes på samme måde som beskrevet i eksempel 30.

25

Eksempel 317-(3,4-Dimethyl-1-piperaziny1)-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-1-vinylquinolin-3-carboxylsyre

30

Gule nåle, smeltepunkt 178-179<sup>0</sup> (EtOH)

Analyse for  $C_{18}H_{19}F_2N_3O_3$

35

Beregnet %: C: 59,50; H: 5,27; N: 11,56  
Fundet %: C: 59,20; H: 5,57; N: 11,58

Eksempel 32

7-(3,4-Dimethyl-1-piperaziny1)-6-fluor-1-(2-fluorethyl)-1,4-dihydro-  
4-oxoquinolin-3-carboxylsyre

---

5

Bleggule nåle, smeltepunkt 238,5-239,5<sup>0</sup> (CHCl<sub>3</sub>-EtOH)

Analyse for C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

10 Beregnet %: C: 59,17; H: 5,79; N: 11,50

Fundet %: C: 58,99; H: 5,97; N: 11,49

Eksempel 33

15 7-(3,4-Dimethyl-1-piperaziny1)-6,8-difluor-1-(2-fluorethyl)-1,4-  
dihydro-4-oxoquinolin-3-carboxylsyre

---

Farveløse flager, smeltepunkt 224,5-225<sup>0</sup> (CHCl<sub>3</sub>-EtOH)

20 Analyse for C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

Beregnet %: C: 56,39; H: 5,26; N: 10,96

Fundet %: C: 56,41; H: 5,38; N: 10,98

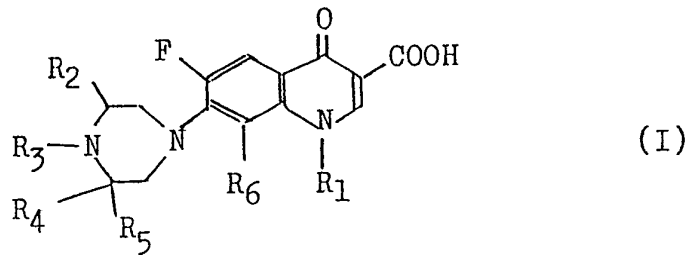
25

30

35

P a t e n t k r a v

1. 6-Fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-substituerede piperazinyloxi-  
 10 lin-3-carboxylsyrederivater og deres farmakologisk acceptable salte,  
 k e n d e t e g n e t ved, at derivaterne har den almene formel  
 (I):



- 15 hvor  $R_1$  betegner en lavere alkylgruppe med fra 1 til 4 carbonatomer,  
 en vinylgruppe, en 2-fluorethylgruppe eller en 2-hydroxyethylgruppe,  
 $R_2$ ,  $R_3$  og  $R_4$  hver betegner et hydrogenatom eller en lavere alkyl-  
 gruppe med fra 1 til 4 carbonatomer,  $R_5$  betegner en lavere alkyl-  
 gruppe med fra 1 til 4 carbonatomer, og  $R_6$  betegner et hydrogenatom  
 20 eller et fluoratom.
2. Forbindelse ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at den  
 er 1-ethyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-7-(3-methyl-1-piperazinyloxi-  
 quinolin-3-carboxylsyre.
- 25 3. Forbindelse ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at den  
 er 1-ethyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-7-(3-methyl-1-piperazinyloxi-  
 quinolin-3-carboxylsyrehydrochlorid.
- 30 4. Forbindelse ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at den  
 er 1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-7-(3-methyl-1-piperazinyloxi-  
 quinolin-3-carboxylsyrehydrochlorid.
- 35 5. Forbindelse ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at den  
 er 6-fluor-1-(2-fluorethyl)-1,4-dihydro-7-(3-methyl-1-piperazinyloxi-  
 4-oxoquinolin-3-carboxylsyre.
6. Forbindelse ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at den  
 er



6,8-difluor-1-(2-fluorethyl)-1,4-dihydro-7-(3-methyl-1-piperaziny-  
nyl)-4-oxoquinolin-3-carboxylsyre.

5 7. Forbindelse ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at den  
er 6,8-difluor-1,4-dihydro-7-(3-methyl-1-piperaziny-1)-4-oxo-1-vinyl-  
quinolin-3-carboxylsyre.

10 8. Forbindelse ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at den  
er 6,8-difluor-1,4-dihydro-1-methyl-7-(3-methyl-1-piperaziny-1)-4-  
oxoquinolin-3-carboxylsyre.

15 9. Farmaceutiske sammensætninger til brug ved behandling af  
bakterielle sygdomme, k e n d e t e g n e t ved, at sammensætnin-  
gerne omfatter en effektiv mængde af en eller flere forbindelser  
ifølge kravene 1-8 sammen med forenelige, farmaceutisk acceptable  
bærematerialer eller belægnings.

20

25

30

35