

4237/95

35920

**KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY**

60.499/BE

Kivonat

ANTIMIKRÓBÁS HATÁSÚ 5-HIDRAZINO-KINOLON-SZÁRMAZÉKOK

THE PROCTER & GAMBLE COMPANY, CINCINNATI, Ohio, US

A bejelentés napja: 1993. 10. 22.

Elsőbbsége: 1992. 10. 30. (07/968,960) US

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/US93/10091

A nemzetközi közzététel száma: WO 94/10163

A találmány mikrobaellenes hatású, (A) általános képletű vegyületekre, a vegyületek gyógyszerészetileg elfogadható sóira és biológiai úton hidrolizálható észtereire, továbbá szolvátjaira vonatkozik. A találmány kiterjed az (A) általános képletű vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítményekre és a vegyületekkel végzett kezelési eljárásokra is!

A képletben:

- [A] (1) (a) R^1 alkil-, alkenil-, karbociklusos csoport
vagy $-N(R^6)(R^7)$, amelyben
 R^6 és R^7 hidrogénatom, alkil-, alkenil-,
karbociklusos, heterociklusos csoport,
vagy
 R^6 és R^7 együtt egy olyan heterociklusos
csoportot képez, amely magában foglalja
a közös nitrogénatomot, amelyhez az
 R^6 és az R^7 csoport kötődik; és
- (b) R^2 hidrogén-, halogénatom, alkil- vagy alkoxi-
csoport; vagy

(2) R^1 és R^2 együtt egy olyan, hattagú heterociklusos csoportot képez, amely magában foglalja az N' nitrogénatomot és azt a szénatomot, amelyhez az R^2 csoport kötődik;

[B] R^3 heterociklusos vagy karbociklusos csoport; és

[C] (1) R^4 és R^5 hidrogénatom, alkil-, cikloalkil-, heteroalkil-csoport; vagy $-C(=O)-X-R^8$, amelyben
X kovalens kötés, nitrogén-, oxigén- vagy kénatom, és
 R^8 alkil-, alkenil-, aril-alkil-, karbociklusos vagy heterociklusos csoport; vagy

(2) R^4 és R^5 együtt egy olyan heterociklusos csoportot képez, amely magában foglalja a közös nitrogénatomot.

S.B.G. & K.
Nemzetközi
Szabadalmi Iroda
H-1062 Budapest, Andrásy út 113.
Telefon: 34-24-950, Fax: 34-24-323

1237/95

359208

60.499/BE

A^c

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

ANTIMIKRÓBÁS HATÁSÚ 5-HIDRAZINO-KINOLON-SZÁRMAZÉKOK

THE PROCTER & GAMBLE COMPANY, CINCINNATI, Ohio, US

Feltalálók:

ifj. DEMUTH Thomas Prosser, MONTGOMERY, Ohio, US

WHITE Ronald Eugene, FAIRFIELD, Ohio, US

A bejelentés napja: 1993. 10. 22.

Elsőbbsége: 1992. 10. 30. (07/968,960) US

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/US93/10091

A nemzetközi közzététel száma: WO 94/10163



A találmány új mikrobaellenes vegyületekre, kompozíciókra és kezelési eljárásokra vonatkozik. A találmány szerinti vegyületek egy kinolongyűrűt vagy egy ezzel rokon heterociklusos csoportot tartalmaznak.

A kémiai és az orvosi szakirodalomban számtalan olyan vegyületet ismertetnek, amelyekről azt állítják, hogy mikrobaellenes tulajdonságokkal rendelkeznek, azaz a vegyületek képesek a mikroorganizmusok, így a baktériumok elpusztítására, illetve növekedésük vagy szaporodásuk visszaszorítására. A baktériumellenes anyagok a természetben előforduló (antibiotikus), szintetikus vagy félszintetikus vegyületek legkülönbözőbb változatait foglalják magukban. Az antibakteriális anyagokat (például) a következő osztályokba sorolhatjuk be: amino-glikozidok, ansamakrolidek, béta-laktámok (köztük a penicillinek és a cefalosporinok), lincosaminidek, makrolidek, nitro-furánok, nukleozidok, oligoszacharidok, peptidek és polipeptidek, fenazinok, políének, poliéterek, kinolonok, tetraciklinek és szulfonamidok. Ilyen és további más baktériumellenes anyagokat ismertetnek például a következő szakirodalmi helyeken: *Antibiotics, Chemotherapeutics, and Antibacterial Agents for Disease Control* (M. Grayson, editor, 1982), valamint E. Gale et al., *The Molecular Basis of Antibiotic Action*, 2nd edition (1981).

Ezeknek a baktériumellenes anyagoknak a hatásmechanizmusa változó. Ugyanakkor működésük alapján általánosan valamennyi besorolható a következő négy út egy vagy több osztályába: gátolják a sejtfalszintézist vagy a sejtfal helyreállítását; megváltoztatják a sejtfal permeabilitását; gátolják a proteinszin-



tézist; vagy gátolják a nukleinsavak szintézisét. Például a béta-laktám antibakteriális anyagok hatása abban nyilvánul meg, hogy gátolják a baktériumokban a sejtfalszintézisért felelős esszenciális penicillinkötő proteineket (PBSs). A kinolonok viszont úgy hatnak, hogy gátolják a bakteriális DNS szintézisét, miáltal megakadályozzák a baktériumok replikációját.

Nem meglepő, hogy a különféle klinikai felhasználások esetén az antibakteriális és más mikrobaellenes anyagok farmakológiai jellemzőinek összessége, valamint az adott céllal kapcsolatos alkalmasságuk jelentősen eltérő. Például a mikrobaellenes anyagok osztályai (és az egy osztályba tartozó anyagok) között eltérés lehet a mikroorganizmusok különböző típusaival szembeni hatásosságuk, valamint a mikróbas rezisztencia kifejlesztésére irányuló hajlamuk vonatkozásában. Az említett mikrobaellenes anyagok különbözhetnek a farmakológiai jellemzőikben, így biológiai hozzáférhetőségükben és biológiai eloszlásukban is. Az előbbiekre való tekintettel könnyen belátható, hogy egy adott klinikai helyzetben a megfelelő antibakteriális anyagnak (vagy más mikrobaellenes anyagnak) a kiválasztása számos tényező – például az adott szervezet, a kívánt beadási mód, valamint a kezelendő fertőzés előfordulási helye – összetett elemzését teheti szükségessé.

A gyógyszerészeti szakirodalom bővelkedik az olyan közleményekben, amelyek javított mikrobaellenes anyagok (azaz szélesebb hatásspektrummal, nagyobb hatásfokkal, javított farmakológiai tulajdonságokkal és/vagy a rezisztencia kifejlesztésére irányuló csökkentett hajlammal rendelkező vegyületek) kifej-

lesztésére tett kísérletekről számolnak be. Például a klinikai felhasználás céljára a közelmúltban kifejlesztett mikróbaellenes anyagoknak az egyik csoportját a kinolonok alkotják. Ezek közé a vegyületek közé tartoznak – egyebek mellett – például a következő anyagok: nalidixinsav (nalidixic acid), difloxacin, enoxacin, fleroxacin, norfloxacin, lomefloxacin, ofloxacin, ciprofloxacin és perfloxacin. Lásd: C. Marchbanks and M. Dudley, "New Fluoroquinolones", 7 *Hospital Therapy* 18 (1988); P. Shah, "Quinolones", 31 *Prog. Drug Res.* 243 (1987); *Quinolones – Their Future in Clinical Practice*, (A. Percival, editor, Royal Society of Medical Services, 1986); valamint M. Perry, "Pharmacology and Clinical Uses of Quinilone Antibiotics", 116 *Medical Times* 39 (1988).

Ugyanakkor azonban a javított mikróbaellenes anyagok előállítására irányuló próbálkozások közül igen sok bizonytalan eredményekkel járt. Ténylegesen csak néhány olyan mikróbaellenes anyag került kifejlesztésre, amely a mikróbaellenes hatásspektrum, a mikróbás rezisztencia elkerülése, valamint a farmakológia szempontjából klinikailag valóban elfogadhatók. Például a kinolonok bizonyos klinikailag lényeges patogénekkal (például Gram-pozitív baktériumokkal és/vagy anaerob baktériumokkal) szemben gyakran csökkent hatásosságot mutatnak. A kinolonok emellett mérsékelt vízoldékonysággal rendelkeznek, ami korlátozza a biológiai hozzáférhetőségüket, illetve alkalmasságukat a parenteralis beadásra. A kinolonok továbbá káros mellékhatásokat, például gastrointestinalis rendellenességeket és központi idegrendszeri effektusokat (így convulsiót) is kiválthatnak.



Lásd: M. Neuman and A. Esanu, "Gaps and Perspectives of New Fluoroquinolones", 24 *Drugs Exptl. Clin. Res.* 385 (1988); W. Christ et al., "Specific Toxicologic Aspects of the Quinolones", 10 *Rev. Infectious Diseases* S141 (1988); H. Neu, "Clinical Use of the Quinolones", *Lancet* 1319 (1987); valamint "Ciprofloxacin: Panacea or Blunder Drug?", *J. South Carolina Med. Assoc.* 131 (March 1989).

A jelen találmány olyan (A) általános képletű vegyületekre, a vegyületek gyógyszerészetileg elfogadható sóira és biológiai úton hidrolizálható észtereire, továbbá szolvátjaira vonatkozik, amelyek képletében

- [A] (1) (a) R^1 jelentése alkilcsoport; alkenilcsoport; karbociklusos csoport; vagy $-N(R^6)(R^7)$ általános képletű csoport, amelyben R^6 és R^7 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-, alkenilcsoport, karbociklusos csoport, heterociklusos csoport, vagy R^6 és R^7 együtt egy olyan heterociklusos csoportot képez, amely magában foglalja azt a nitrogénatomot, amelyhez az R^6 és az R^7 csoport kötődik; és
- (b) R^2 jelentése hidrogén-, halogénatom, rövid szénláncú alkilcsoport vagy rövid szénláncú alkoxics csoport; vagy
- (2) R^1 és R^2 együtt egy olyan, hattagú heterociklusos csoportot képez, amely magában foglalja az N'



nitrogénatomot és azt a szénatomot, amelyhez az R^2 csoport kötődik;

[B] R^3 jelentése heterociklusos csoport vagy karbociklusos csoport; és

[C] (1) R^4 és R^5 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom; rövid szénláncú alkilcsoport; cikloalkilcsoport; heteroalkil-csoport; vagy $-C(=O)-X-R^8$ általános képletű csoport, amelyben

X jelentése kovalens kötés, nitrogén-, oxigén- vagy kénatom, és

R^8 jelentése rövid szénláncú alkilcsoport, rövid szénláncú alkenilcsoport, aril-alkil-csoport, karbociklusos csoport vagy heterociklusos csoport; vagy

(2) R^4 és R^5 együtt egy olyan heterociklusos csoportot képez, amely magában foglalja azt a nitrogénatomot, amelyhez az R^4 és az R^5 csoport kötődik.

Azt találtuk, hogy a találmány szerinti vegyületek és az ezeket a vegyületeket tartalmazó kompozíciók a patogén mikroorganizmusok széles tartományával szemben hatásos mikróbaellenes szerek. Azt is megfigyeltük, hogy a technika állása alapján ismert mikróbaellenes anyagokhoz képest a találmány szerinti vegyületek fiziológiás pH-érték mellett – meglepő módon – lényegesen jobb vízzoldékonyságot mutatnak. Ez a meglepő tulajdonság – egyebek mellett – javított farmakológiára, így a beadás során elérhető magasabb szérumkoncentrációkra, egyszerűbb formálásra és rugalmasabb adagolási szabályokra nyújt lehetőséget.



A jelen találmány bizonyos új kinolonokra, a vegyületek előállítási eljárásaira, dózisformáira, valamint a kinolonok humán vagy állati alanynak történő beadási eljárásaira vonatkozik. A találmány szerinti megoldásban alkalmazandó egyedi vegyületeknek és kompozícióknak gyógyszerészetileg elfogadhatónak kell lenniük. A jelen leírásban a "gyógyszerészetileg elfogadható" kifejezés egy olyan komponensre vonatkozik, amely nemkívánt, hátrányos mellékhatások (például toxicitás, irritáció és allergiás válaszreakciók) nélkül, ésszerű előny/kockázat arány mellett alkalmas emberek és/vagy állatok esetén történő felhasználásra.

A találmány szerinti vegyületek – vagy ahogy a jelen leírásban más néven említjük: "5-(N-heteroszubsztituált amino)-kinolonok" – magukban foglalják a kinolonok (és az ezekkel rokon heterociklusos csoportok) valamennyi olyan változatát, amelyek a kinolonrész 5-ös helyzetében egy N-heteroamino-szubsztituenssel rendelkeznek.

A találmány szerinti 5-(N-heteroszubsztituált amino)kinolonok közé tartoznak az olyan (A) általános képletű vegyületek, a vegyületek gyógyszerészetileg elfogadható sói és biológiai úton hidrolizálható észterei, továbbá szolvátjai, amelyek képletében

[A] (1) (a) R^1 jelentése alkilcsoport; alkenilcsoport; karbociklusos csoport; vagy $-N(R^6)(R^7)$ általános képletű csoport (előnyösen alkilcsoport vagy karbociklusos csoport), ahol R^6 és R^7 jelentése egymástól függetlenül



hidrogénatom, alkil-, alkenilcsoport, karbociklusos csoport, heterociklusos csoport, vagy

R^6 és R^7 együtt egy olyan heterociklusos csoportot képez, amely magában foglalja azt a nitrogénatomot, amelyhez az R^6 és az R^7 csoport kötődik; és

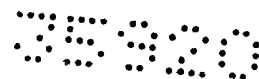
(b) R^2 jelentése hidrogén-, halogénatom, rövid szénláncú alkilcsoport vagy rövid szénláncú alkoxics csoport; vagy

(2) (előnyösen) R^1 és R^2 együtt egy olyan, hattagú heterociklusos csoportot képez, amely magában foglalja az N' nitrogénatomot és azt a szénatomot, amelyhez az R^2 csoport kötődik;

[B] R^3 jelentése heterociklusos csoport vagy karbociklusos csoport (előnyösen heterociklusos csoport); és

[C] (1) R^4 és R^5 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom; rövid szénláncú alkilcsoport; cikloalkilcsoport; heteroalkil-csoport; vagy $-C(=O)-X-R^8$ általános képletű csoport (előnyösen hidrogénatom vagy rövid szénláncú alkilcsoport), ahol X jelentése kovalens kötés, nitrogén-, oxigén- vagy kénatom, és

R^8 jelentése rövid szénláncú alkilcsoport, rövid szénláncú alkenilcsoport, aril-alkil-csoport, karbociklusos csoport vagy hete-



rociklusos csoport; vagy

- (2) (előnyösen) R^4 és R^5 együtt egy olyan heterociklusos csoportot képez, amely magában foglalja azt a nitrogénatomot, amelyhez az R^4 és az R^5 csoport kötődik.

Az alábbiakban felsoroljuk a leírásban alkalmazott kifejezések meghatározásait.

A "heteroatom" kifejezés nitrogén-, kén- vagy oxigénatomot jelent. Az egy vagy több heteroatomot tartalmazó csoportok egymástól eltérő heteroatomokat tartalmazhatnak.

Az "alkilcsoport" kifejezés egy adott esetben szubsztituált, telített, 1-8 szénatomos, előnyösen 1-4 szénatomos szénhidrogénláncból álló gyököt jelent. Az előnyös alkilcsoportok közé tartozik – egyebek mellett – például a metil-, etil-, propil-, izopropil- és a butilcsoport.

A "heteroalkil-csoport" kifejezés egy olyan, adott esetben szubsztituált, telített, 3-8 tagból álló lánc gyökét jelenti, amely szénatomokból és egy vagy két heteroatomból épül fel.

Az "alkenilcsoport" kifejezés egy olyan, adott esetben szubsztituált, 2-8 szénatomos, előnyösen 2-4 szénatomos szénhidrogénláncból álló gyököt jelent, amely legalább egy olefines kettős kötéssel rendelkezik.

A "karbociklusos csoport" kifejezés egy adott esetben szubsztituált, telített, telítetlen vagy aromás szénhidrogéngyűrűből álló csoportot jelent. A karbociklusos csoportok monociklusos csoportok, illetve kondenzált, áthidalt vagy spiro policiklusos gyűrűrendszerekből álló csoportok lehetnek. A mo-



nociklusos csoportok 3-9 szénatomot, előnyösen 3-6 szénatomot tartalmaznak, míg a policiklusos csoportok 7-17 szénatomot, előnyösen 7-13 szénatomot foglalnak magukban.

A "cikloalkilcsoport" kifejezés egy telített szénhidrogén-gyűrűből álló csoportot jelent. Az előnyös cikloalkilcsoportok közé tartozik – egyebek mellett – például a ciklopropil-, ciklobutil- és a ciklohexilcsoport.

A "heterociklusos csoport" kifejezés egy olyan, adott esetben szubsztituált, telített, telítetlen vagy aromás gyűrűből álló csoportot jelent, amely szénatomokból és a gyűrűben lévő egy vagy több heteroatomból épül fel. A heterociklusos csoportok monociklusos csoportok, illetve kondenzált, áthidalt vagy spiro policiklusos gyűrűrendszerekből álló csoportok lehetnek. A monociklusos csoportok 3-9 szénatomot, előnyösen 3-6 szénatomot tartalmaznak. A policiklusos csoportok 7-17 szénatomot, előnyösen 7-13 szénatomot foglalnak magukban.

Az "arilcsoport" kifejezés egy aromás szénhidrogén-gyűrűből álló csoportot jelent. Az előnyös arilcsoportok közé tartozik – egyebek mellett – például a fenil-, tolil-, xilil-, kumolil- és a naftilcsoport.

A "heteroaril-csoport" kifejezés egy aromás heterociklusos gyűrűből álló csoportot jelent. Az előnyös heteroaril-csoportok közé tartoznak – egyebek mellett – például a következők: tienil-, furil-, pirrolil-, piridil-, pirazinil-, tiazolil-, piri-midinil-, kinolinil- és tetrazolilcsoport.

Az "alkoxics csoport" kifejezés egy olyan, szénhidrogénlánc szubsztituenssel rendelkező oxigéngyököt jelent, amelyben a

szénhidrogénlánc egy alkil- vagy alkenilcsoport (azaz egy $-O$ -alkil vagy $-O$ -alkenil általános képletű csoportot jelent). Az előnyös alkoxicsoportok közé tartoznak – egyebek mellett – például a következők: metoxi-, etoxi-, propoxi- és allil-oxi-csoport.

Az "alkil-amino-csoport" kifejezés egy olyan aminocsoportot jelent, amely egy vagy két alkilcsoport szubsztituenssel rendelkezik (azaz egy $-N$ -alkil általános képletű csoportot jelent).

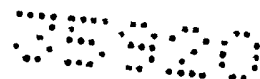
Az "aril-alkil-csoport" kifejezés egy arilcsoporttal szubsztituált alkilcsoportot jelent. Az előnyös aril-alkil-csoportok közé tartozik – egyebek mellett – például a benzil- és a fenil-etil-csoport.

Az "aril-amino-csoport" kifejezés egy arilcsoporttal szubsztituált aminocsoportot (azaz egy $-NH$ -aril általános képletű csoportot) jelent.

Az "aril-oxi-csoport" kifejezés egy arilszubsztituenssel rendelkező oxigényököket jelent.

Az "acilcsoport" vagy a "karbonilcsoport" kifejezés egy olyan gyököket jelent, amely egy karbonsavból a hidroxicsoport eltávolításával alakítható ki (azaz egy $R-C(=O)-$ általános képletű csoportot jelent). Az előnyös alkil-acil-csoportok közé tartoznak – egyebek mellett – például a következők: acetil-, formil- és propionilcsoport.

Az "acil-oxi-csoport" kifejezés egy acilcsoporttal szubsztituált oxigényököket (azaz egy $-O$ -acil általános képletű csoportot jelent); ilyen például egy $-O-C(=O)-$ alkil általános kép-



letű csoport.

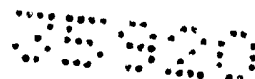
Az "acil-amino-csoport" kifejezés egy acilcsoporttal szubsztituált aminocsoportot (azaz egy $-N$ -acil általános képletű csoportot) jelent; ilyen például egy $-NH-C(=O)$ -alkil általános képletű csoport.

A "halo", "halogén" vagy a "halogenid" kifejezés klór-, bróm-, fluor- vagy jódatomot jelent. A klór és a fluor tartozik az előnyös halogénatomok közé.

A leírásban alkalmazott "rövid szénláncú" szénhidrogéncsoport (például "rövid szénláncú" alkilcsoport) kifejezés egy 1-6 szénatomból, előnyösen 1-4 szénatomból álló szénhidrogénláncot jelent.

A "gyógyszerészetileg elfogadható só" kifejezés egy savas (például karboxil-) csoportnál kialakított kationos sóra, illetve egy bázikus (például amino-) csoportnál kialakított anionos sóra vonatkozik. A szakterületen igen nagy számú ilyen só ismert, amint az például a WO 87/05297 számon közzétett nemzetközi szabadalmi bejelentésben ismertetésre került. Az előnyös kationos sók közé tartoznak az alkálifémsók (például a nátrium- és a káliumsók), valamint az alkáliföldfémsók (például a magnézium- és a kalciumsók). Az előnyös anionos sók közé tartoznak a halogenidsók (például a kloridsók).

A "biológiai úton hidrolizálható észter" kifejezés egy 5-(N -heteroszubsztituált amino)-kinolonnak egy olyan észterére vonatkozik, amely nem változtatja meg lényegesen a vegyületek mikróbaellenes hatását, vagy amely egy mikróbaellenes aktivitással rendelkező 5-(N -heteroszubsztituált amino)-kinolon elő-



állítása érdekében egy humán vagy állati szervezet által könnyen metabolizálható. Az ilyen észterek közé azok tartoznak, amelyek nem befolyásolják hátrányosan a kinolon mikrobaellenes szerek biológiai aktivitását. A szakterületen igen nagy számú ilyen észter ismert, amint az például a WO 87/05297 számon közölt nemzetközi szabadalmi bejelentésben ismertetésre került. Az ilyen észterek közé tartoznak például a rövid szénláncú alkilészterek, a rövid szénláncú acil-oxi-alkil-észterek (például acetoxi-metil-, acetoxi-etil-, amino-karbonil-oxi-metil-, pivaloil-oxi-metil- és pivaloil-oxi-etil-észterek), laktonil-észterek (például ftalidilészterek és tioftalidil-észterek), rövid szénláncú alkoxi-acil-oxi-alkil-észterek (például metoxi-karbonil-oxi-metil-, etoxi-karbonil-oxi-etil- és izopropoxi-karbonil-oxi-etil-észterek), alkoxi-alkil-észterek, kolin-észterek, valamint az alkil-acil-amino-alkil-észterek (például acetamido-metil-észterek).

A "szolvát" kifejezés egy olyan komplexet jelöl, amely egy oldott anyag [például egy 5-(N-heteroszubsztituált amino)-kinolon] és egy oldószer (például víz) kölcsönhatásakor jön létre. Lásd: J. Honig et al., *The Van Nostrand Chemist's Dictionary*, p. 650 (1953). A jelen találmány szerinti megoldásban alkalmazott, gyógyszerészetileg elfogadható oldószerek közé azok az oldószerek tartoznak, amelyek nem befolyásolják hátrányosan a mikrobaellenes kinolonok biológiai aktivitását (ilyen például a víz, az etanol, az ecetsav, az N,N-dimetil-formamid stb.).

Amint azt a fentiekben definiáltuk, a szubsztituenscsoportok önmagukban is szubsztituáltak lehetnek. Az ilyen szubsztit-



túció egyszeres vagy többszörös helyettesítés lehet. Az ilyen típusú szubsztituensek magukban foglalják például azokat, amelyek a következő szakirodalmi helyen felsorolásra kerültek: C. Hansch and A. Leo, *Substituent Constants for Correlation Analysis in Chemistry and Biology* (1979). Az előnyös szubsztituensek közé tartoznak – egyebek mellett – például a következők: alkil-, alkenil-, alkoxi-, hidroxil-, oxo-, nitro-, amino-, amino-alkil- (például amino-metil- stb.), cianocsoport, halogénatom, karboxi-, alkoxi-acil- (például etoxi-karbonil- stb.), merkaptó-, aril-, cikloalkil-, heteroaril-, heterocikloalkil- (például piperidil-, morfolinil-, pirrolidinil- stb.), imino-, tioxo-, hidroxil-alkil-, aril-oxi-, aril-alkil-csoport, valamint az előbbiek kombinációi.

Az R^1 , R^2 és R^3 csoportok olyan különféle kinoloncsoportokat képeznek, amelyekről a szakterületen ismert, hogy mikróbaellenes aktivitással rendelkeznek. Az ilyen csoportok jól ismertek ezen a szakterületen. Leírásaik megtalálhatók például a következő szakirodalmi helyeken: J. Wolfson et al., "The Fluoroquinolones: Structures, Mechanisms of Action and Resistance, and Spectra of Activity In Vitro", 28 *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 581 (1985); valamint T. Rosen et al., 31 *J. Med. Chem.* 1586 (1988); T. Rosen et al., 31 *J. Med. Chem.* 1598 (1988); G. Klopman et al., 31 *Antimicrob. Agents Chemother.* 1831 (1987); 31: 1831-1840; J. P. Sanchez et al., 31 *J. Med. Chem.* 983 (1988); J. M. Domagalia et al., 31 *J. Med. Chem.* 991 (1988); M. P. Wentland et al., in 20 *Ann. Rep. Med. Chem.* 145 (D. M. Baily, editor, 1986); J. B. Cornett et al., in 21

Ann. Rep. Med. Chem. 139 (D. M. Baily, editor, 1986); P. B. Fernandes et al., in 22 *Ann. Rep. Med. Chem.* 117 (D. M. Baily, editor, 1987); R. Albrecht, 21 *Prog. Drug Research* 9 (1977); és P. B. Fernandes et al., in 23 *Ann. Rep. Med. Chem.* (R. C. Allen, editor, 1987).

Előnyösen R^1 jelentése alkil-, alkenil-, aril-, cikloalkilcsoport, heterociklusos csoport vagy alkil-amino-csoport. Még előnyösebben R^1 jelentése etil-, 2-fluor-etil-, 2-hidroxi-etil, *terc*-butil-, 4-fluor-fenil-, 2,4-difluor-fenil-, metil-amino-, 3-oxetanil-, 2-fluor-ciklopropil-, biciklo[1.1.1]pentán, vinil- vagy ciklopropilcsoport. A ciklopropil-, 2-fluor-ciklopropil-, *terc*-butil- és a 2,4-difluor-fenil-csoport különösen előnyös R^1 csoport. Ugyancsak az előnyös 5-(*N*-heteroszubsztituált amino)-kinolonok közé tartoznak azok a (B) általános képletű származékok, amelyekben R^1 és R^2 együtt egy olyan hattagú heterociklusos csoportot képez, amelyben X jelentése oxigén-, kénatom vagy metilén-csoport.

Előnyösen R^2 jelentése klór-, fluoratom, metoxi- vagy metilcsoport. A fluor- és klóratom különösen előnyös R^2 szubsztituens.

Az előnyös R^3 csoportok közé tartoznak a nitrogéntartalmú heterociklusos csoportok. Különösen előnyösek az 5-8 tagú nitrogéntartalmú heterociklusos csoportok. A heterociklusos csoport további heteroatomokat, így oxigén-, kén- vagy nitrogénatomot, előnyösen nitrogénatomot is tartalmazhat. Ilyen heterociklusos csoportokat ismertetnek – egyebek mellett – például a 4,599,334. és 4,670,444. számú amerikai egyesült államokbeli

szabadalmi leírásban. Az előnyös R^3 csoportok közé tartozik az adott esetben szubsztituált piridil-, piperidinil-, morfolinil-, diaza-biciklo[3.1.1]heptil-, diaza-biciklo[2.2.1]heptil-, diaza-biciklo[3.2.1]oktil-, diaza-biciklo[2.2.2]oktil-, imidazolidinil- és 5-amino-3-aza-biciklo[4.2.0]heptil-csoport, valamint a következő, különösen előnyös R^3 csoportok: piperazinil-, 3-metil-piperazinil-, 3-amino-pirrolidinil-, 3-(amino-metil)-pirrolidinil-, *N,N*-dimetil-amino-metil-pirrolidinil-, *N*-metil-amino-metil-pirrolidinil-, *N*-etil-amino-metil-pirrolidinil-, 3,5-dimetil-piridil-, *N*-metil-piperazinil- és 3,5-dimetil-piperazinil-csoport.

Az előnyös R^4 és R^5 csoportok közé azok tartoznak, amelyekben R^4 és R^5 együtt egy olyan heterociklusos csoportot képez, amely magában foglalja azt a nitrogénatomot, amelyhez R^4 és R^5 kötődik, továbbá azok, amelyekben R^4 és R^5 mindegyikének jelentése rövid szénláncú alkilcsoport, valamint azok, amelyekben R^4 és R^5 egyikének jelentése hidrogénatom, míg a másik jelentése rövid szénláncú alkilcsoport, és azok, amelyekben R^4 és R^5 mindegyikének jelentése hidrogénatom. Még előnyösebbek azok a csoportok, amelyekben R^4 és R^5 egyikének jelentése hidrogénatom, míg a másik jelentése alkilcsoport, illetve azok, amelyekben R^4 és R^5 mindegyikének jelentése hidrogénatom. Különösen előnyösen R^4 és R^5 mindegyikének jelentése hidrogénatom.

A találmány szerinti vegyületek előnyös példái közé tartoznak azok a származékok, amelyek egyidejűleg egyrészt egy olyan R^3 csoporttal rendelkeznek, amely bázikus nitrogénatomot tartalmaz (például piridil-, piperidinil-, diaza-biciklo-

[3.1.1]heptil-, diaza-biciklo[2.2.1]heptil-, diaza-biciklo[3.2.1]oktil-, diaza-biciklo[2.2.2]oktil- és imidazolidinilcsoport), másrészt olyan R^4 és R^5 csoporttal rendelkeznek, amelyek lehetővé teszik, hogy az a nitrogénatom, amelyhez kötődnek, bázikus legyen (az ilyen esetek közé tartoznak például a következők: R^4 és R^5 együtt egy olyan heterociklusos csoportot képez, amely magában foglalja azt a nitrogénatomot, amelyhez az R^4 és az R^5 kötődik; R^4 és R^5 mindegyikének jelentése rövid szénláncú alkilcsoport; R^4 és R^5 egyikének jelentése rövid szénláncú alkilcsoport, míg a másik jelentése hidrogénatom; vagy R^4 és R^5 mindegyikének jelentése hidrogénatom). Különösen előnyösek azok a vegyületek, amelyekben R^3 jelentése piperazinil-, 3-metil-piperazinil-, 3-amino-pirrolidinil-, 3-(amino-metil)-pirrolidinil-, *N,N*-dimetil-amino-pirrolidinil-, *N*-etil-amino-metil-pirrolidinil-, *N*-metil-piperazinil- vagy 3,5-dimetil-piperazinil-csoport; valamint R^4 és R^5 mindegyikének jelentése hidrogénatom.

"Bázikus nitrogénatom" alatt egy olyan nitrogénatomot értünk, amely különféle kationokkal ionos kötés kialakítására alkalmas magányos elektronpárral rendelkezik. Nyilvánvaló, hogy egy adott csoport nitrogénatomjának bázikussága nagymértékben függ a nitrogénatom kovalens kötéseinek jellegétől. Lásd: A. Streitwieser and C. Heathcock, *Introduction to Organic Chemistry*, 2nd edition, pp. 734-740 (1981).

Az előnyös 5-(*N*-heteroszubsztituált amino)-kinolonok az (1)-(45) képletű vegyületek.

A találmány szerinti vegyületek intermediereként is jól

felhasználhatók új laktám-kinolonok előállítására során. Ilyen vegyületeket ismertetnek a WO 91/16327 számon közzétett nemzetközi szabadalmi bejelentésben. A laktám-kinolonok magukban foglalják az összes olyan molekulaváltozatot, amelyben egy laktámrész egy kötőrészen keresztül egy kinolonrésznek az 5-ös pozíciójához kapcsolódik.

A laktám-kinolonok magukban foglalják az olyan (C) általános képletű szerkezettel rendelkező vegyületeket, amelyek általános képletében Q, L és B meghatározása a következő:

(I) Q jelentése egy (I) általános képletű szerkezet, amelyben

(A)

(1) A^1 jelentése nitrogénatom vagy $-C(R^7)=$ általános képletű csoport; ahol

(i) R^7 jelentése hidrogénatom, hidroxil-, alkoxil-, nitro-, cianocsoport, halogénatom, alkilcsoport vagy $-N(R^8)(R^9)$ általános képletű csoport, (előnyösen hidrogén vagy halogénatom), és

(ii) R^8 és R^9 jelentése egymástól függetlenül R^{8a} , ahol R^{8a} jelentése hidrogénatom, alkil-, alkenilcsoport, karbociklusos csoport, vagy heterociklusos csoport szubsztituensek; vagy

R^8 és R^9 együtt egy, a közös nitrogénatomot magában foglaló heterociklusos csoportot képez;

- (2) A^2 jelentése nitrogénatom vagy $-C(R^2)=$ általános képletű csoport (előnyösen $-C(R^2)=$ általános képletű csoport), ahol R^2 jelentése hidrogén- vagy halogénatom;
- (3) A^3 jelentése nitrogénatom vagy (előnyösen) $-C(R^5)=$ általános képletű csoport, ahol R^5 jelentése hidrogénatom;
- (4) R^1 jelentése hidrogénatom vagy R^{15} , ahol R^{15} jelentése alkilcsoport, karbociklusos csoport, heterociklusos csoport, alkoxi-, hidrox-, alkenil-, aril-alkil-csoport, $-N(R^8)(R^9)$ általános képletű csoport, (előnyösen alkilcsoport vagy karbociklusos csoport);
- (5) R^3 jelentése hidrogén-, halogénatom, vagy R^{16} , ahol R^{16} jelentése alkilcsoport, karbociklusos csoport vagy heterociklusos csoport, (előnyösen heterociklusos csoport);
- (6) R^4 jelentése hidroxics csoport; és
- (7) R^6 jelentése hidrogén-, halogénatom, nitrocsoport vagy $-N(R^8)(R^9)$ általános képletű csoport, (előnyösen hidrogénatom);

(B) kivéve, hogy

- (1) amennyiben A^1 jelentése $-C(R^7)=$ általános képletű csoport, akkor R^1 és R^7 együtt egy, az N' -t és A^1 -et magában foglaló heterociklusos csoportot képezhet;
- (2) amennyiben A^2 jelentése $-C(R^2)=$ általános képletű csoport, akkor R^2 és R^3 együtt egy olyan $-O-(CH_2)_n-O-$

- általános képletű csoportot képezhet, amelyben n értéke 1, 2, 3 vagy 4;
- (3) amennyiben A^3 jelentése $-C(R^5)=$ általános képletű csoport, akkor R^4 és R^5 egy olyan heterociklusos csoportot képezhet, amely magában foglalja azokat a szénatomokat, amelyekhez az R^4 és az R^5 kötődik, valamint az (I) általános képletnek azt a szénatomját, amelyhez az említett szénatomok kötődnek; és
- (4) amennyiben A^3 jelentése $-C(R^5)=$ általános képletű csoport, akkor R^1 és R^5 egy olyan heterociklusos csoportot képezhet, amely magában foglalja N' -t és azt a szomszédos szénatomot, amelyhez az R^5 kötődik;
- (II) B egy (II) általános képletű szerkezetet jelent, ahol az L az R^{14} -hez kapcsolódik; a (II) általános képletben
- (A) R^{10} jelentése hidrogénatom, halogénatom, alkil-, alkenil-, heteroalkil-csoport, karbociklusos csoport, $R^{8a}-O-$, $R^{8a}CH=N-$, $(R^8)(R^9)N-$, $R^{17}-C(=CHR^{20})-C(=O)NH-$, illetve (előnyösen) $R^{17}-C(=NO-R^{19})-C(=O)NH-$ vagy $R^{18}-(CH_2)_m-C(=O)NH-$ általános képletű csoport; ahol
- (1) m értéke 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 (előnyösen 0, 1, 2, 3);
- (2) R^{17} jelentése hidrogénatom, alkil-, alkenil-, heteroalkil-, heteroalkenil-csoport, karbociklusos csoport vagy heterociklusos csoport (előnyösen alkilcsoport, karbociklusos csoport vagy heterociklusos csoport);



- (3) R^{18} jelentése R^{17} , $-Y^1$ vagy $-CH(Y^2)(R^{17})$ általános képletű csoport;
- (4) R^{19} jelentése R^{17} , aril-alkil-, heteroaril-alkil-
-csoport, $-C(R^{22})(R^{23})COOH$, $-C(=O)O-R^{17}$ vagy
 $-C(=O)NH-R^{17}$ általános képletű csoport, ahol R^{22}
és R^{23} jelentése egymástól függetlenül R^{17} vagy
 R^{22} és R^{23} együtt egy olyan karbociklusos vagy
heterociklusos csoportot képez, amely magában
foglalja azt a szénatomot, amelyhez az R^{22} és az
 R^{23} kötődik [R^{19} előnyös jelentése R^{17} vagy
 $-C(R^{22})(R^{23})COOH$ általános képletű csoport];
- (5) R^{20} jelentése R^{19} , halogénatom, $-Y^1$ vagy $-CH(Y^2)(R^{17})$
általános képletű csoport (előnyösen R^{19} vagy
halogénatom);
- (6) Y^1 jelentése $-C(=O)OR^{21}$, $-C(=O)R^{21}$, $-N(R^{24})R^{21}$ vagy
(előnyösen) $-S(O)_pR^{29}$ vagy $-OR^{29}$ általános kép-
letű csoport; és
- Y^2 jelentése Y^1 vagy $-OH$, $-SH$ vagy $-SO_3H$ csoport;
- (a) p értéke 0, 1 vagy 2 (előnyösen 0);
- (b) R^{24} jelentése hidrogénatom, alkil-, alkenil-,
heteroalkil-, heteroalkenil-csoport, karbo-
ciklusos csoport, heterociklusos csoport,
 $-SO_3H$ csoport, $-C(=O)R^{25}$ általános képletű
csoport, vagy amennyiben R^{18} jelentése
 $-CH(Y-R^{21})(R^{17})$ általános képletű csoport,
akkor R^{24} egy R^{21} -hez kötött rész lehet, és
így egy heterociklusos csoportot képez; és

(c) R^{25} jelentése R^{17} , $-NH(R^{17})$, $-N(R^{17})(R^{26})$, $-OR^{16}$ vagy $-S(R^{26})$ általános képletű csoport [előnyösen R^{17} , $-NH(R^{17})$ vagy $-N(R^{17})(R^{26})$ általános képletű csoport]; ahol R^{26} jelentése alkil-, alkenilcsoport, karbociklusos csoport, heterociklusos csoport, vagy (előnyösen) amennyiben R^{25} jelentése $-N(R^{17})(R^{26})$ általános képletű csoport, akkor R^{26} egy R^{17} -hez kötött rész lehet, és így egy heterociklusos csoportot képez; és

(7) R^{21} jelentése R^{29} vagy hidrogénatom; ahol R^{29} jelentése alkil-, alkenil-, aril-alkil-, heteroalkil-, heteroalkenil-, heteroaril-alkil-csoport, karbociklusos csoport, heterociklusos csoport; vagy amennyiben Y^1 jelentése $-N(R^{24})$ általános képletű csoport, és R^{21} jelentése R^{29} , akkor R^{21} és R^{24} együtt egy karbociklusos csoportot vagy egy olyan heterociklusos csoportot képezhet, amely magában foglalja azt a nitrogénatomot, amelyhez az R^{24} kötődik (R^{21} jelentése előnyösen hidrogénatom, alkilcsoport, karbociklusos gyűrű vagy heterociklusos gyűrű);

(B) R^{11} jelentése hidrogén-, halogénatom, alkoxics csoport vagy $R^{27}C(=O)NH-$ általános képletű csoport (előnyösen hidrogénatom vagy alkoxics csoport), ahol R^{27} jelentése



hidrogénatom vagy alkilcsoport (előnyösen hidrogénatom);

(C) "a" kötés egyes kötést jelent vagy nincs jelen;

"b" kötés egyes kötést, kettős kötést jelent vagy nincs jelen;

kivéve azt az esetet, amikor egyidejűleg sem az "a", sem a "b" kötés nincs jelen;

(D) R^{12} jelentése $-C(R^{8a})-$ vagy $-CH_2-R^{28}-$ általános képletű csoport (előnyösen $-C(R^{8a})-$ általános képletű csoport); ahol R^{28} jelentése $-C(R^8)$ általános képletű csoport, $-O-$ vagy $-N-$, és R^{28} közvetlenül kötődve a (II) általános képletben lévő N -höz egy öttagú csoportot képez; kivéve, hogy amennyiben az "a" kötés nincs jelen, akkor R^{12} jelentése

(1) (előnyösen) $-C(R^{8a})(X^1)-$ általános képletű csoport, amelyben

(i) X^1 jelentése $-R^{21}$; $-OR^{30}$; $-S(O)_rR^{30}$ általános képletű csoport, ahol r értéke 0, 1 vagy 2 (előnyösen 0); $-OC(=O)R^{30}$ vagy $N(R^{30})R^{31}$ általános képletű csoport; és

(ii) R^{30} és R^{31} jelentése egymástól függetlenül alkil-, alkenilcsoport, karbociklusos csoport vagy heterociklusos csoport szubsztituen-
sek; vagy

R^{30} és R^{31} jelentése együtt egy olyan heterociklusos csoport, amely magában foglalja azt a nitrogénatomot, amelyhez az R^{30} és az R^{31}



kötődik; vagy

- (2) $-\text{CH}_2-\text{R}^{32}-$ általános képletű csoport, ahol R^{32} jelentése $-\text{C}(\text{R}^8)(\text{R}^{21})$ általános képletű csoport, $-\text{O}-$ vagy $-\text{NR}^8$ általános képletű csoport, és R^{32} közvetlenül kötődve a (II) általános képletben lévő N'' -hez egy öttagú csoportot képez;

(E)

- (1) amennyiben a "b" kötés egyes kötés, akkor R^{13} jelentése előnyösen $-\text{CH}(\text{R}^{33})-$ általános képletű csoport; vagy $-\text{C}(\text{O})\text{NHSO}_2-$ csoport, amennyiben az "a" kötés nincs jelen; vagy $-\text{C}^*(\text{R}^{33})-$, amennyiben R^{14} tartalmaz egy R^{36} csoportot; ahol R^{33} jelentése hidrogénatom vagy $-\text{COOH}$ csoport (előnyösen $-\text{COOH}$ csoport), és C^* az R^{36} -hoz kötődve egy háromtagú csoportot képez;
- (2) amennyiben a "b" kötés kettős kötés, akkor R^{13} jelentése $-\text{C}(\text{R}^{33})=$ általános képletű csoport; vagy
- (3) amennyiben a "b" kötés nincs jelen, akkor R^{13} jelentése hidrogénatom, $-\text{SO}_3\text{H}$ csoport, $-\text{PO}(\text{OR}^{34})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHSO}_2\text{N}(\text{R}^{34})(\text{R}^{35})$ általános képletű csoport, $-\text{OSO}_3\text{H}$ csoport, $-\text{CH}(\text{R}^{35})\text{COOH}$ vagy $-\text{OCH}(\text{R}^{34})\text{COOH}$ általános képletű csoport [előnyösen $-\text{SO}_3\text{H}$ csoport vagy $-\text{C}(\text{O})\text{NHSO}_2\text{N}(\text{R}^{34})(\text{R}^{35})$ általános képletű csoport]; ahol R^{34} jelentése hidrogénatom, alkil-, alkenilcsoport, karbociklusos csoport vagy heterociklusos csoport; és R^{35} jelentése hidrogénatom, alkil-, alkenilcsoport, vagy $-\text{NHR}^{8a}$ általános képletű csoport; vagy (előnyösen) amennyiben R^{13} jelentése

$-C(O)NHSO_2N(R^{34})(R^{35})$ általános képletű csoport, akkor R^{34} és R^{35} együtt egy olyan heterociklusos csoportot képezhet, amely magában foglalja azt a nitrogénatomot, amelyhez az R^{34} és az R^{35} kötődik; és

(F)

- (1) amennyiben az "a" kötés vagy a "b" kötés nincs jelen, akkor R^{14} nincs jelen, és L közvetlenül az R^{12} -hez vagy az R^{13} -hoz kötődik;
- (2) amennyiben az "a" kötés és a "b" kötés egyes kötés, akkor R^{14} jelentése $-W-C'''=C(R^{8a})-R^{37}-$ vagy $-W-C'''(R^{36})-R^{37}-$ általános képletű csoport; vagy
- (3) (előnyösen) amennyiben az "a" kötés egyes kötés, és a "b" kötés kettős kötés, akkor R^{14} jelentése $-C(R^{8a})(R^{38})-W-C'''-R^{37}-$ általános képletű csoport; vagy (előnyösen) $-W-C(R^{8a})(R^{38})-C'''-R^{37}-$ vagy $-W-C'''-R^{37}-$ általános képletű csoport; ahol
 - (a) W jelentése oxigénatom; $S(O)_s$ általános képletű csoport — ahol s értéke 0, 1 vagy 2 (előnyösen 0) —; vagy $C(R^{38})$ általános képletű csoport, amelyben R^{38} jelentése hidrogénatom, alkil- vagy alkoxicscsoport;
 - (b) R^{36} jelentése hidrogénatom, alkil-, alkenilcsoport, $-COOH$ csoport; vagy amennyiben R^{13} jelentése $-C^*(R^{33})$ általános képletű csoport, akkor R^{36} a C^* -hoz kapcsolódva egy háromtagú csoportot képezhet;
 - (c) R^{37} nincs jelen vagy jelentése alkil-, alkenil-



csoport, karbociklusos csoport vagy heterociklusos csoport; és

(d) C''' közvetlenül kapcsolódva az R^{13} -hoz egy öt- vagy hattagú csoportot képez, és

- (III) L a Q-t a B-hez köti; és L jelentése L' , $-X^2_t-R^{39}-L'$ vagy $-X^3_t-R^{39}-L'$ általános képletű csoport; ahol L' jelentése Q' , $-X^2-Q''$, $-X^3-Q''$ vagy $-X^4_t-C(=Y^3_u)-Z-Q''$ általános képletű csoport [előnyösen $-X^2-Q''$, $-X^3-Q''$ vagy $-X^4_t-C(=Y^3_u)-Z-Q''$ általános képletű csoport];
- (1) t és u értéke egymástól függetlenül 0 vagy 1;
- (2) R^{39} jelentése alkil-, alkenil-, heteroalkil-, heteroalkenil-csoport, karbociklusos csoport vagy heterociklusos csoport (előnyösen alkil- vagy alkenilcsoport);
- (3) X^2 jelentése oxigénatom vagy $S(O)_v$ általános képletű csoport, ahol v értéke 0, 1 vagy 2 (előnyösen 0);
- (4) X^3 jelentése nitrogénatom; $N(R^{40})$; $N^+(R^{41})(R^{42})$ vagy $R^{43}-N(R^{41})$ általános képletű csoport, és X^3 egyes kötéssel vagy kettős kötéssel kapcsolódik az R^{14} -hez; vagy amennyiben R^{14} nincs jelen, akkor az X^3 egyes kötéssel vagy kettős kötéssel B-hez kapcsolódik (előnyösen X^3 jelentése nitrogénatom, $N(R^{40})$ vagy $N^+(R^{41})(R^{42})$ általános képletű csoport, ahol
- (a) R^{40} jelentése R^{8a} ; $-OR^{8a}$; vagy



$-C(=O)R^{8a}$ általános képletű csoport (előnyösen R^8);

- (b) R^{41} és R^{42} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-, alkenilcsoport, karbociklusos csoport, heterociklusos csoport; vagy (előnyösen) Q'' -vel együtt az R^{15} -höz vagy R^{16} -hoz hasonlóan egy heterociklusos csoportot képez;
- (c) R^{43} jelentése $-N(R^{41})$ általános képletű csoport, oxigén- vagy kénatom;

- (5) X^4 jelentése oxigén-, kénatom, $-N(R^{40})$ vagy $R^{43}-NR^{41}$ általános képletű csoport (előnyösen oxigén-, kénatom vagy $-N(R^{40})$ általános képletű csoport);
- (6) Y^3 jelentése oxigén-, kénatom, $-N(R^{40})$ vagy $N^+(R^{41})(R^{42})$ általános képletű csoport;
- (7) Y^4 jelentése oxigénatom vagy $-N(R^{41})$ általános képletű csoport (előnyösen oxigénatom);
- (8) Z nincs jelen vagy jelentése oxigén-, kén- vagy nitrogénatom, $-N(R^{40})$ vagy $-N(R^{41})-R^{43}$ általános képletű csoport (előnyösen oxigén-, kén- vagy nitrogénatom vagy $-N(R^{40})$ általános képletű csoport);
- (9) Q' a Q -nak az R^6 szubsztituensét jelenti; és
- (10) Q'' jelentése Q' ; vagy X^2 -vel, X^3 -mal, Z -vel



vagy Z'-vel együtt a Q-nak az R⁶ szubsztituensét jelenti;

valamint a vegyületek gyógyszerészetileg elfogadható sói és biológiai úton hidrolizálható észterei, továbbá a vegyületek hidratjai.

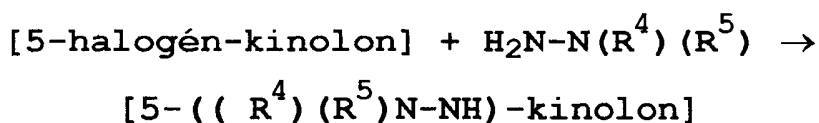
Az előnyös laktámtartalmú molekularészek közé tartoznak a cefémek, izocefémek, izo-oxacefémek, oxacefémek, karbacefémek, penicillinek, penemek, karbapenemek, valamint a monociklusos béta-laktámok. Különösen előnyösek a cefémek, penemek, karbapenemek és a monociklusos béta-laktámok.

A (II) általános képletben szereplő R¹⁰ helyettesítő bármely olyan csoport lehet, amely egy mikrobaellenes szempontból aktív laktám laktámkarboniljával szomszédos szénatom aktív sztereoizomer helyzetében szubsztituálhatja a vegyületet. (A jelen alkalmazás során a "mikrobaellenes szempontból aktív laktám" kifejezés egy olyan, kinolonil-szubsztituens nélküli laktámtartalmú vegyületre vonatkozik, amely mikrobaellenes aktivitással rendelkezik.) Ez az "aktív" pozíció például cefémek, oxacefémek és karbacefémek esetén a béta-helyzet (azaz a 7-béta-helyzet). Az aktív pozíció a penemek, karbapenemek, klavémek és klavámok esetén az alfa-helyzet. A megfelelő R¹⁰ csoportok az ezen a területen jártas szakember számára jól ismertek.

A kinolonok és a találmány szerinti eljárásokban alkalmazható kinolon köztitermékek előállítására szolgáló eljárások ismertetése megtalálható a következő szakirodalmi helyeken (beleértve az adott helyen megjelölt hivatkozásokat is): 21 *Progress in Drug Research*, 9-104 (1977); 31 *J. Med. Chem.*, 503-506

(1988); 32 *J. Med. Chem.*, 1313-1318 (1989); 1987 *Liebigs Ann. Chem.*, 871-879 (1987); 14 *Drug Exptl. Clin. Res.*, 379-383 (1988); 31 *J. Med. Chem.*, 983-991 (1988); 32 *J. Med. Chem.*, 537-542 (1989); 78 *J. Pharm. Sci.*, 585-588 (1989); 26 *J. Het. Chem.*, (1989); 24 *J. Het. Chem.*, 181-185 (1987); 4,599,334. számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás; 35 *Chem. Pharm. Bull.*, 2281-2285 (1987); 29 *J. Med. Chem.*, 2363-2369 (1986); 31 *J. Med. Chem.*, 991-1001 (1988); 25 *J. Het. Chem.*, 479-485 (1988); 266,576. számú európai szabadalmi bejelentés; 251,308. számú európai szabadalmi bejelentés; 36 *Chem. Pharm. Bull.*, 1223-1228 (1988); 227,088. számú európai szabadalmi bejelentés; 227,039. számú európai szabadalmi bejelentés; 228,661. számú európai szabadalmi bejelentés; 31 *J. Med. Chem.*, 1586-1590 (1988); 31 *J. Med. Chem.*, 1598-1611 (1988); valamint 23 *J. Med. Chem.*, 1358-1363 (1980).

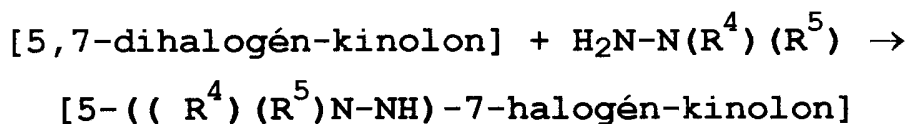
A kinolin-tiokarbamidokat általában a következő eljárás szerint állíthatjuk elő:



ahol R^4 és R^5 jelentése a fentiekben meghatározott, és [5-halogén-kinolon] egy megfelelően védett, 5-ös helyzetben halogén-atommal szubsztituált kinolont jelent, ahol a halogénatom előnyösen klór- vagy fluoratomot (még előnyösebben fluoratomot) jelent. A reakciósor úgy képzelhető el, hogy a kinolon 5-ös helyzetű halogénatomját nukleofil aromás szubsztitúciós reakcióban egy $(\text{R}^4)(\text{R}^5)\text{N-NH}_2$ általános képletű vegyülettel helyettesítjük az 5-(N-heteroszubsztituált amino)-kinolon kialakítása

érdekében.

Alternatív módon a következő eljárásnak megfelelően is előállíthatjuk az 5-(N-heteroszubsztituált amino)-kinolonokat:



ahol R^4 és R^5 jelentése a fentiekben meghatározott, és [5,7-dihalogén-kinolon] egy megfelelően védett, 5-ös és 7-es helyzetben halogénatommal szubsztituált kinolont jelent, ahol az 5-ös és 7-es helyzetben lévő halogénatomok egymástól függetlenül klór- vagy fluoratomot (előnyösen fluoratomot) jelentenek. A reakciósor úgy képzelhető el, hogy a kinolon 5-ös helyzetű halogénatomját nukleofil aromás szubsztitúciós reakcióban egy $(\text{R}^4)(\text{R}^5)\text{N-NH}_2$ általános képletű vegyülettel helyettesítjük az 5--(N-heteroszubsztituált amino)-kinolon kialakítása érdekében. A reakciót előnyösen nempoláros aprotikus oldószerben, előnyösen benzolban, toluolban, xilolban stb., emelt hőmérsékleten, előnyösen 50 °C és refluxhőmérséklet közötti hőmérsékleten hajtjuk végre.

Kompozíciók

A találmány szerinti kompozíciók a következőket tartalmazzák:

- (a) egy 5-(N-heteroszubsztituált amino)-kinolon biztonságos és hatásos mennyisége; és
- (b) egy gyógyszerészetileg elfogadható hordozóanyag.

Egy 5-(N-heteroszubsztituált amino)-kinolon "biztonságos és hatásos mennyisége" olyan mennyiséget jelent, ami egy humán

vagy állati alanyban hatásosan gátolja a mikróbák növekedését a kezelendő fertőzés helyén, mégpedig ésszerű előny/kockázat arány mellett és anélkül, hogy nemkívánt, hátrányos mellékhatások (például toxicitás, irritáció és allergiás válaszreakciók) lépnének fel. Nyilvánvaló, hogy a "biztonságos és hatásos mennyiség" konkrét értéke számos faktor függvénye; az adott érték meghatározása során figyelembe kell venni például a következő tényezőket: a kezelendő állapot, a kezelés időtartama, az esetleges további kezelések jellege, az alkalmazandó egyedi dózisforma, az alkalmazott hordozóanyag, az 5-(N-heteroszubsztituált amino)-kinolon oldékonysága a hordozóanyagban, valamint az adott kompozícióra vonatkozó adagolási előírások.

A találmány szerinti kompozíciókat előnyösen dózisegységek formájában állítjuk elő. A jelen leírásban alkalmazott "dózisegység forma" kifejezés egy 5-(N-heteroszubsztituált amino)-kinolonnak olyan mennyiségét tartalmazó találmány szerinti kompozícióra vonatkozik, ami a megfelelő orvosi gyakorlatnak megfelelően alkalmas arra, hogy egyetlen dózisban be lehessen adni egy humán vagy állati szervezetbe. A kompozíciók előnyösen körülbelül 30 mg és körülbelül 20 000 mg közötti mennyiségben, még előnyösebben körülbelül 50 mg és körülbelül 7000 mg közötti mennyiségben, még ennél is előnyösebben körülbelül 500 mg és körülbelül 3500 mg közötti mennyiségben tartalmazzak egy 5-(N-heteroszubsztituált amino)-kinolont.

A találmány szerinti kompozíciók bármilyen olyan készítményformában lehetnek, amelyek alkalmasak (például) az orális, rectalis, topikális vagy parenteralis úton történő beadásra. Az

adott esetben kívánt beadási módtól függően különféle, az ezen a szakterületen jól ismert, gyógyszerészetileg elfogadható hordozóanyagokat alkalmazhatunk. Ezek közé tartoznak a szilárd és folyékony töltőanyagok, hígítószeresek, hidrotróp anyagok, felületaktív szerek, valamint a kapszulázóanyagok. Adott esetben más olyan gyógyszerészetileg aktív anyagok is ebbe a körbe tarthatnak, amelyek nem változtatják meg lényegesen az 5-(N-heteroszubsztituált amino)-kinolon mikrobaellenes hatását. Az 5-(N-heteroszubsztituált amino)-kinolonnal együtt alkalmazott hordozóanyag-mennyiségnek olyannak kell lenni, ami lehetővé teszi az 5-(N-heteroszubsztituált amino)-kinolon dózisegységeként történő beadását. A találmány szerinti kezelési eljárások során felhasználható dózisformák előállítási módszereit és összetételét például a következő szakirodalmi helyeken ismertetik: 7 *Modern Pharmaceutics*, Chapters 9 and 10 (Banker & Rhodes, editors, 1979); Lieberman et al., *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets* (1981); valamint Ansel, *Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms*, 2nd Edition (1976).

Közelebbről a szisztémás beadásra szolgáló, gyógyszerészetileg elfogadható hordozóanyagok közé tartoznak – egyebek mellett – például a következő anyagok: cukrok, keményítők, cellulóz és cellulózszármazékok, maláta, zselatin, talkum, kalcium-szulfát, növényi olajok, szintetikus olajok, poliolok, algin-sav, foszfátpuffer-oldatok, emulgeálószeresek, izotóniás sóoldat, valamint pirogénmentes víz. A parenteralis beadásra szolgáló előnyös hordozóanyagok magukban foglalják – egyebek mellett – például a következőket: propilénglikol, etil-oleát, pirrolidon,

etanol és szezámolaj. A parenteralis beadásra szolgáló kompozíciókban a gyógyszerészetileg elfogadható hordozóanyag a készítmény össztömegére vonatkoztatva előnyösen legalább körülbelül 90 tömeg% mennyiségben van jelen.

Különféle orális dózisformákat alkalmazhatunk, köztük szilárd formákat, így tablettákat, kapszulákat, granulákat és ömlesztett porokat. Ezek az orális formák az 5-(N-heteroszubsztituált amino)-kinolont biztonságos és hatásos mennyiségben, szokásosan legalább körülbelül 5 % mennyiségben, előnyösen körülbelül 25 % és körülbelül 50 % közötti mennyiségben tartalmazzák. Az alkalmas kötőanyagokat, kenőanyagokat (lubrikánsokat), hígítószerkeket, szétesést elősegítő szereket, színezőanyagokat, ízesítőszerkeket, folyást kiváltó szereket és ömlesztőszerkeket tartalmazó tabletták préselhetők, elporíthatók, elláthatók bélben oldódó bevonattal, cukorbevonattal, filmbevonattal, illetve többszörösen préselhetők. A folyékony orális dózisformák közé tartoznak az alkalmas oldószerkeket, konzerválószerkeket, emulgeálószerkeket, szuszpendálószerkeket, hígítószerkeket, édesítőszerkeket, ömlesztőszerkeket, színezőanyagokat és ízesítőszerkeket tartalmazó vizes oldatok, emulziók, szuszpenziók és/vagy nem pezsgő granulákból előállított szuszpenziók, valamint a pezsgő granulákból előállított készítmények. Az orális beadásra szolgáló hordozóanyagok előnyös példái közé tartozik a zselatin, a propilén-glikol, a gyapotmagolaj és a szezámolaj.

A találmány szerinti kompozíciókat beadhatjuk a kezelés alanyának topikális úton is, azaz a kompozíciót kenéssel vagy permetezéssel közvetlenül felvihetjük a beteg epidermális vagy



epithelialis szövetére. Az ilyen kompozíciók közé tartoznak – egyebek mellett – például a lotiók, a krémek, az oldatok, a gélek és a szilárd anyagok. Az ilyen topikális kompozíciók az 5-(N-heteroszubsztituált amino)-kinolont biztonságos és hatásos mennyiségben, szokásosan legalább körülbelül 0,1 % mennyiségben, és előnyösen körülbelül 1 % és körülbelül 5 % közötti mennyiségben tartalmazzák. A topikális beadásra szolgáló alkalmas hordozóanyagok előnyösen folyamatos filmként visszamaradnak a bőrön, és megakadályozzák a hatóanyag veritékezés vagy vízbe merülés útján történő eltávozását. Általában a hordozóanyag szerves jellegű, és alkalmas az 5-(N-heteroszubsztituált amino)-kinolon diszpergálására vagy feloldására. A hordozóanyagok magukban foglalhatnak gyógyszerészetileg elfogadható lágyítószereket, emulgeálószeret, sűrítőszeret és oldószereket.

Beadási eljárások

A jelen találmány kiterjed egy fertőző betegségnek humán vagy állati szervezetben történő kezelési vagy megelőzési eljárásaira is, amelynek során egy 5-(N-heteroszubsztituált amino)-kinolon biztonságos és hatásos mennyiségét adjuk be a kezelés alanyának. A jelen leírásban alkalmazott "fertőző betegség" kifejezés bármely olyan rendellenességre vonatkozik, amelyre mikrobás fertőzés jelenléte jellemző. Az ilyen fertőző betegségek közé tartoznak – egyebek mellett – például a következők: központi idegrendszeri fertőzések, külsőleges fülfertőzések, a középfül fertőzései (például akut otitis media), a cranialis sinusok fertőzései, szemfertőzések, a szájüreg infekciói (például



a fogak, a fogíny és a szájnyálkahártya fertőzései), felső légúti fertőzések, alsó légúti fertőzések, húgy- és ivarszervi infekciók, gastrointestinalis fertőzések, nőgyógyászati infekciók, septicémia, csont- és ízületi fertőzések, bőr- és bőrszerkezeti infekciók, bakteriális endocarditis, égési sebek, antibakteriális sebészeti profilaxis, valamint az immunszuppresszált (például kemoterápiás rákkezelésben vagy szervátültetésben részesülő, illetve részesült) betegekben végzett antibakteriális profilaxis.

A találmány szerinti 5-(N-heteroszubsztituált amino)-kinolonokat és kompozíciókat topikális vagy szisztémás úton adhatjuk be. A szisztémás alkalmazások magukban foglalják valamennyi olyan eljárást, amely alkalmas az 5-(N-heteroszubsztituált amino)-kinolonnak a testszövetekbe történő bevezetésére, így ebbe a körbe tartoznak – egyebek mellett – például a következők: intratechalis, epiduralis, intramuszkuláris, transdermalis, intravénás, intraperitonealis, szubkután, sublingualis, rectalis, valamint orális beadás. A beadandó mikrobaellenes anyag egyedi dózisa és a kezelés időtartama kölcsönös összefüggésben áll. A dózis és a kezelési program egyéb tényezőktől is függ, így például a következőktől: az alkalmazott egyedi 5-(N-heteroszubsztituált amino)-kinolon, a fertőző organizmusnak az alkalmazott 5-(N-heteroszubsztituált amino)-kinolonnal szembeni rezisztenciája, az 5-(N-heteroszubsztituált amino)-kinolonnak a fertőzés helyén kialakuló minimális gátlási koncentrációja, adott esetben egyéb fertőzések jellege és kiterjedése, a kezelendő alany egyéni jellemzői (például testtömege), a kezelési



program stádiuma, valamint a kezelés bármely mellékhatásának jelenléte és súlyossága.

Egy felnőtt humán személy esetén (hozzávetőleg 70 kg-os testtömeget feltételezve) az 5-(N-heteroszubsztituált amino)-kinolont naponként jellegzetesen körülbelül 75 mg és körülbelül 30 000 mg közötti mennyiségben, előnyösen körülbelül 100 mg és körülbelül 20 000 mg közötti mennyiségben, még előnyösebben körülbelül 500 mg és körülbelül 3500 mg közötti mennyiségben adjuk be. A kezelési program előnyösen körülbelül 1 nap és körülbelül 56 nap közötti időtartamú, még előnyösebben körülbelül 7 nap és körülbelül 28 nap közötti időtartamú. A profilaktikus (például az immunológiai szempontból veszélyeztetett betegekben fellépő esetleges fertőzések megelőzésére irányuló) program – a bevált orvosi gyakorlatnak megfelelően – akár 6 hónapos vagy még hosszabb időtartamú is lehet.

A parenteralis beadás egyik előnyös módja az intramuszkuláris injekció. Amint az a szakterületen ismert, valamennyi parenteralis beadásra szolgáló készítménynek sterilnek kell lenni. Emlősök és különösen humán betegek esetén (hozzávetőleg 70 kilogrammos testtömeget feltételezve) az egyedi dózisok körülbelül 100 mg és körülbelül 7000 mg, előnyösen körülbelül 500 mg és körülbelül 3500 mg közötti értékűek lehetnek.

A szisztémás beadás egyik előnyös módszere az orális beadási mód. Az egyedi dózisok körülbelül 100 mg és körülbelül 2500 mg közötti nagyságúak, előnyösen körülbelül körülbelül 250 mg és körülbelül 1000 mg közöttiek.

A topikális beadást felhasználhatjuk az 5-(N-heteroszub-



sztituált amino)-kinolon szisztémás eloszlására, illetve egy helyi fertőzés kezelésére. Az 5-(N-heteroszubsztituált amino)-kinolon topikálisan alkalmazandó mennyisége számos tényezőtől függ, így a bőr érzékenységtől, a kezelendő szövet típusától és elhelyezkedésétől, a beadandó kompozíció összetételétől és az adott esetben alkalmazott hordozóanyagtól, a beadandó egyedi 5-(N-heteroszubsztituált amino)-kinolontól, valamint a kezelendő egyedi rendellenességtől és annak kiterjedésétől, amelyhez szisztémás (azaz megkülönböztetten nem lokális) hatás kívánatos.

A következő, nem korlátozó jellegű példák a találmány szerinti vegyületeket, kompozíciókat, eljárásokat és alkalmazásokat illusztrálják.

1. PÉLDA

(S)-7-(3-Amino-1-pirrolidinil)-1-ciklopropil-6,8-difluor-5-hidrazino-1,4-dihidro-4-oxo-3-kinolinkarbonsav-dihidroklorid

A címvegyületet az [A] Reakcióvázlatnak megfelelő eljárással állítjuk elő.

983 g (11,7 mol) metil-propiolát és 500 ml tetrahidrofurán keverékét 5 °C hőmérsékletre hűtjük, majd hozzávetőleg egy óra alatt adagolótölcsérből hozzáadjuk 667 g (11,7 mol) ciklopropil-amin 1000 ml tetrahidrofuránnal készített oldatát; a beadagolást olyan sebességgel végezzük, hogy a keverék hőmérséklete 3-7 °C között maradjon. A keveréket további egy órán keresztül 5 °C hőmérsékleten kevertetjük, majd a jégfürdőt eltávolítjuk. A reakciókeveréket egy órán át 20-25 °C-on, 3 órán keresztül

szobahőmérsékleten kevertetjük, majd körülbelül 2,5 napon át állni hagyjuk szobahőmérsékleten. Az oldószer csökkentett nyomás alatt eltávolítjuk, a maradékot vákuumdesztillálva az (i) képletű vegyületet nyerjük.

207 g (0,90 mol) (ii) képletű pentafluor-benzoil-klorid 250 ml dioxánnal készített oldatát jégfürdővel 15-20 °C hőmérsékletre hűtjük, majd cseppenként, körülbelül 5,5 óra alatt hozzáadjuk körülbelül 126 g (i) képletű vegyület és 90,9 g (0,90 mol) trietil-amin 300 ml dioxánnal készített oldatát. Az adagolótölcsért atmossuk további 50 ml dioxánnal, majd a reakciókeveréket egy éjszakán át 20 °C hőmérsékleten kevertetjük. A keveréket ezt követően vákkumszűrésnek vetjük alá, majd a csapadékot kétszer 100 ml dioxánnal mossuk. A szűrletet 25 °C hőmérsékleten vákuumsztrippeljük és a maradékhoz 1000 ml hexánt adunk. További csapadékot nyerünk, amit hozzáadunk az első sarzshoz. Az így kapott terméket 1500 ml hexánban szuszpendáljuk, rövid ideig kevertetjük, szűrjük, majd vákuum alatt szárítjuk. A (iii) képletű vegyületet nyerjük.

Hőmérővel, argonbevezetővel, mechanikus keverővel és adagolótölcsérrel ellátott ötliteres, háromnyakú gömblombikba bemérünk hozzávetőleg 14,9 g (0,621 mol) nátrium-hidridet (amelyet nátrium-hidrid ásványolajos diszperziójának hexános mosásával nyertünk) és 1000 ml *N,N*-dimetil-formamidot. A keveréket 15-20 °C hőmérsékletre hűtjük, majd cseppenként, körülbelül 3,5 óra alatt hozzáadjuk 181,5 g (0,542 mol) (iii) képletű vegyület 2 liter *N,N*-dimetil-formamiddal készített oldatát, miközben a keverék hőmérsékletét 15-20 °C között tartjuk. Ezen a hőmérsék-



leten a kevertetést 1,5 órán keresztül folytatjuk, majd a keverék hőmérsékletét tovább csökkentjük 10 °C-ra, és ezt követően 500 ml jeget és 1 liter vizet adunk hozzá. A keveréket körülbelül 5 ml ecetsav hozzáadásával pH 7 értékre semlegesítjük, majd kloroformmal háromszor extraháljuk. A megszáritott kloroformos extraktumok bepárlását követően egy szuszpenziót nyerünk, amelyet 400 ml forró etanollal eldörzsölünk (triturálunk). A kapott szilárd anyagot szobahőmérsékleten kiszűrjük. A kiszűrt anyagot 100 ml hideg etanollal mossuk, majd vákuumszáritjuk, és így a (iv) képletű vegyületet nyerjük.

22 g (0,070 mol) (iv) képletű vegyület és 600 ml 1 M kén-savoldat keverékét 20 órán keresztül 100 °C hőmérsékleten kevertetjük, majd hagyjuk szobahőmérsékletre hűlni. Az (1.5) képletű terméket kiszűrjük és vízzel mossuk.

18 g (0,060 mol) (1.5) képletű vegyület, 12 g (0,066 mol) (3S)-(terc-butoxi-karbonil-amino)-pirrolidin és 130 ml *N,N*-dimetil-formamid keverékéhez 54 °C hőmérsékleten cseppenként 17 ml (0,12 mol) trietil-amint adunk. A keveréket 4 órán keresztül 54 °C hőmérsékleten kevertetjük. 120 ml acetonitrilt adunk hozzá, majd az így nyert keveréket 75 °C hőmérsékletre melegítjük és ezt követően hagyjuk szobahőmérsékletre hűlni. A keveréket 15 °C-ra hűtjük, a szilárd anyagot kiszűrjük és kétszer 60 ml acetonitrillel mossuk. A kiszűrt anyagot 180 ml acetonitrillel 10 percen keresztül kevertetjük, majd az (1.6) képletű terméket kiszűrjük és kétszer 60 ml acetonitrillel mossuk.

4,0 g (0,0086 mol) (1.6) képletű vegyület, 120 ml acetonitril és 4,0 ml (0,082 mol) hidrazin-monohidrát keverékét 2,5

órán keresztül visszafolytatás mellett forraljuk, amelynek eredményeként tiszta oldatot nyerünk. Az oldatot meghígítjuk 100 ml acetonitrillel, majd az így nyert keveréket 2 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük. A csapadékot kiszűrjük és 150 ml acetonitrilben forraljuk. A fel nem oldódott anyagot szűréssel eltávolítjuk, míg a szűrletet egy éjszakán át szobahőmérsékleten állni hagyjuk. Az (1.7) képletű terméket kiszűrjük és acetonitrillel mossuk.

4,0 g (0,0083 mol) (1.7) képletű vegyület és 85 ml metilén-diklorid keverékéhez kevertetés közben szobahőmérsékleten lassan hozzáadunk 55 ml, hidrogén-klorid-gázzal telített etanolt. A keveréket 4,5 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük, majd a szilárd anyagot kiszűrjük. A kiszűrt anyagot 100 ml kloroformban forraljuk, majd hozzáadunk 10 metanolt. A keveréket szobahőmérsékletre hűtjük, majd az (1.8) képletű végterméket kiszűrjük és kloroformmal mossuk.

2. PÉLDA

(3S)-7-(3-Amino-1-pirrolidinil)-6,8-difluor-
-1-(2,4-difluor-fenil)-5-hidrazino-1,4-dihidro-4-oxo-
-3-kinolinkarbonsav-dihidroklorid

A címvegyületet a [B] Reakcióvázlatnak megfelelő eljárással állítjuk elő.

132,2 g (0,10 mol) monoetil-hidrogén-malonát 260 ml tetrahydrofuránnal készített oldatát -65 °C hőmérsékletre hűtjük. Ezt követően cseppenként 100 ml (0,20 mol) 2 M butil-lítium-oldatot adunk az oldathoz, miközben a keverék hőmérsékletét -50

°C alatt tartjuk. A reakciókeveréket -5 °C-ra melegítjük, majd visszahűtjük -65 °C hőmérsékletre és ezt követően cseppenként hozzáadjuk 7,20 ml (0,05 mol) (ii) képletű pentafluor-benzoil-klorid 32 ml tetrahidrofuránnal készített oldatát, miközben a keverék hőmérsékletét -50 °C alatt tartjuk. A beadagolást követően a reakciókeveréket -35 °C-ra melegítjük és egy órán keresztül kevertetjük. Az oldathoz 316 ml 13 tömeg%-os sósavoldatot adunk, majd 30 percen keresztül kevertetjük. A keveréket metilén-dikloriddal extraháljuk, és a szerves oldatot előbb vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, majd vízzel mossuk. A szerves fázist nátrium-szulfát felett szárítva, majd bepárolva a (2.2) képletű terméket nyerjük, amely oldatban keto-enol tautomerek keverékének formájában van.

8,5 ml (0,09 mol) ecetsavanhidrid és 10 ml (0,06 mol) trietil-ortoformiát keverékéhez 10 g (0,035 mol) (2.2) képletű etil-(pentafluor-benzoil)-acetátot adunk. A reakciókeveréket 2,25 órán keresztül 110 °C hőmérsékleten melegítjük, majd betöményítjük. A terméket feloldjuk 250 ml etanolban, az oldatot 0 °C hőmérsékletre hűtjük, majd lassan hozzáadunk 4,7 ml (0,046 mol) 2,4-difluor-anilint. A beadagolás után a jégfürdőt eltávolítjuk. A reakciókeveréket egy éjszakán át kevertetjük, majd csökkentett nyomás alatt szárazra pároljuk. A maradékot petroléterrel eldörzsöljük, és a terméket kiszűrve *cisz-transz* izomerek keverékeként nyerjük a (2.3) képletű vegyületet.

9,43 g (0,022 mol) (2.3) képletű vegyületet feloldunk 57,0 ml *N,N*-dimetil-formamidban, majd az oldathoz 9,46 g (0,068 mol) kálium-karbonátot adunk. A reakciókeveréket egy éjszakán át ke-

vertetjük, majd betöményítjük. A maradékhoz metilén-dikloridot adunk, és az oldatot vízzel mossuk. A szerves fázist nátrium-szulfát felett szárítva, majd betöményítve és a maradékot vákuumszárítva a (2.4) képletű kinolont nyerjük.

309 ml 8:6:1 térfogatarányú ecetsav/víz/kénsav elegybe bemérünk 8,49 g (0,021 mol) (2.4) képletű észtert, majd a keveréket a reakció teljessé válásáig 100 °C hőmérsékleten melegítjük. Az oldatot jeges vízre öntjük, és a csapadékot kiszűrjük. A terméket – metilén-dikloridban oldva, majd hexánnal precipitálva – átkristályosítjuk. A szilárd anyagot kiszűrve a (2.5) képletű savat nyerjük. A szűrletet bepároljuk, és a maradékot metilén-dikloridból az előbbiek szerint tisztítva a terméknek egy második részletét kapjuk.

A (2.5) képletű kinolon 10 grammját (0,027 mol) feloldjuk 60 ml *N,N*-dimetil-formamidban, majd az oldathoz 6,0 g (0,032 mol) (3*S*)-(terc-butoxi-karbonil-amino)-pirrolidint adunk. A reakciókeveréket 55 °C hőmérsékletre melegítjük, majd 20 perc alatt 7,5 ml (0,054 mol) trietil-amint adagolunk hozzá. A vékonyréteg-kromatográfiás meghatározás szerint a reakció 45 perc alatt teljessé válik, s ekkor a fűtést megszüntetjük. Az oldatból kicsapódott terméket kiszűrjük. A szilárd anyagot dietil-éterrel atmossuk, majd forró etil-acetátban oldjuk, és az oldathoz hexánt adva precipitáljuk a terméket. A szilárd anyagot kiszűrjük, majd vákuumszárítjuk, és így a (2.6) képletű vegyületet nyerjük.

2,0 g (0,0037 mol) (2.6) képletű kinolon, 60 ml acetonitril és 0,46 ml (0,0095 mol) hidrazin keverékét 1,6 órán keresz-

túl visszafolytatás mellett forraljuk, majd lehűtjük szobahőmérsékletre. A terméket kiszűrve és acetonitrilből átkristályosítva a (2.7) képletű vegyületet kapjuk.

0,20 g (0,00036 mol) (2.7) képletű vegyület és 4 ml, hidrogén-klorid-gázzal telített etanol keverékét egy órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük, majd újabb 4 ml etanolos hidrogén-klorid-oldatot adunk hozzá. A reakciókeveréket további 3 órán át kevertetjük, és ezt követően kiszűrjük a szilárd anyagot, amelyet metilén-dikloriddal eldörzsölünk és szűrünk. A terméket acetonitril/víz elegyből átkristályosítva nyerjük a (2.8) képletű végterméket.

3. PÉLDA

1-Ciklopropil-6,8-difluor-5-hidrazino-1,4-dihidro-4-oxo-
-7-piperazinil-3-kinolinkarbonsav-dihidroklorid

A címvegyületet a [C] Reakcióvázlatnak megfelelő eljárással állítjuk elő.

983 g (11,7 mol) metil-propiolát és 500 ml tetrahidrofurán keverékét 5 °C hőmérsékletre hűtjük, majd hozzávetőleg egy óra alatt adagolótölcsérből hozzáadjuk 667 g (11,7 mol) ciklopropil-amin 1000 ml tetrahidrofuránnal készített oldatát; a beadagolást olyan sebességgel végezzük, hogy a keverék hőmérséklete 3-7 °C között maradjon. A keveréket további egy órán keresztül 5 °C hőmérsékleten kevertetjük, majd a jégfürdőt eltávolítjuk. A reakciókeveréket egy órán át 20-25 °C-on, 3 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük, majd körülbelül 2,5 napon át állni hagyjuk szobahőmérsékleten. Az oldószer csökkentett nyo-



más alatt eltávolítjuk, a maradékot vákuumdesztillálva az (i) képletű vegyületet nyerjük.

207 g (0,90 mol) (ii) képletű pentafluor-benzoil-klorid 250 ml dioxánnal készített oldatát jégfürdővel 15-20 °C hőmérsékletre hűtjük, majd cseppenként, körülbelül 5,5 óra alatt hozzáadjuk körülbelül 126 g (i) képletű vegyület és 90,9 g (0,90 mol) trietil-amin 300 ml dioxánnal készített oldatát. Az adagolótölcsért átmoszuk további 50 ml dioxánnal, majd a reakciókeveréket egy éjszakán át 20 °C hőmérsékleten kevertetjük. A keveréket ezt követően vákuumszűrésnek vetjük alá, majd a csapadékot kétszer 100 ml dioxánnal mossuk. A szűrletet 25 °C hőmérsékleten vákuumsztrippeljük és a maradékhoz 1000 ml hexánt adunk. További csapadékot nyerünk, amit hozzáadunk az első szarshoz. Az így kapott terméket 1500 ml hexánban szuszpendáljuk, rövid ideig kevertetjük, szűrjük, majd vákuum alatt szárítjuk. A (iii) képletű vegyületet nyerjük.

Hőmérővel, argonbevezetővel, mechanikus keverővel és adagolótölcsérrel ellátott ötliteres, háromnyakú gömblombikba bemérünk hozzávetőleg 14,9 g (0,621 mol) nátrium-hidridet (amelyet nátrium-hidrid ásványolajos diszperziójának hexános mosásával nyertünk) és 1000 ml *N,N*-dimetil-formamidot. A keveréket 15-20 °C hőmérsékletre hűtjük, majd cseppenként, körülbelül 3,5 óra alatt hozzáadjuk 181,5 g (0,542 mol) (iii) képletű vegyület 2 liter *N,N*-dimetil-formamiddal készített oldatát, miközben a keverék hőmérsékletét 15-20 °C között tartjuk. Ezen a hőmérsékleten a kevertetést 1,5 órán keresztül folytatjuk, majd a keveréket hőmérsékletét tovább csökkentjük 10 °C-ra, és ezt követő-

en 500 ml jeget és 1 liter vizet adunk hozzá. A keveréket körülbelül 5 ml ecetsav hozzáadásával pH 7 értékre semlegesítjük, majd kloroformmal háromszor extraháljuk. A megszáritott kloroformos extraktumok bepárlását követően egy szuszpenziót nyerünk, amelyet 400 ml forró etanollal eldörzsölünk (triturulunk). A kapott szilárd anyagot szobahőmérsékleten kiszűrjük. A kiszűrt anyagot 100 ml hideg etanollal mossuk, majd vákuumszáritjuk, és így a (iv) képletű vegyületet nyerjük.

8,2 g (iv) képletű metil-1-ciklopropil-5,6,7,8-tetrafluor-4-oxo-3-kinolinkarboxilát, 4 ml trietil-amin, 3,8 g terc-butil-karbazát és toluol keverékét hozzávetőleg egy órán keresztül visszafolytatás mellett forraljuk, majd csökkentett nyomás alatt szárazra pároljuk. A maradékot feloldjuk 200 ml metiléndikloridban, és az oldatot 200 ml vízzel, majd 200 ml telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk. A szerves fázist nátrium-szulfát felett száritjuk, szűrjük, és a szűrletet csökkentett nyomás alatt szárazra pároljuk. A maradékot gyorskromatográfiás úton (szilikagél; eluens: 5:95 térfogatarányú metanol/metiléndiklorid oldószerkelegy) tisztítjuk, és így a kívánt, (3.5) képletű, C-5 szubsztituált terméket nyerjük.

Körülbelül 3,5 g (3.5) képletű vegyület, 30 ml tetrahydrofurán és 17 ml 1 M nátrium-hidroxid-oldat keverékét hozzávetőleg 1,5 órán keresztül 80 °C hőmérsékleten melegítjük. A reakciókeveréket jégfürdőben lehűtjük, majd előbb 200 ml vizet, ezt követően pedig 2,3 ml jégecetet adunk hozzá. A cspadékat kiszűrjük, vízzel és dietil-éterrel mossuk. Ennek eredményeként a (3.6) képletű vegyületet kapjuk.

Körülbelül 2,6 g (3.6) képletű vegyület, 1,3 g 1-(terc-butoxi-karbonil)-piperazin és 20 ml piridin keverékét hozzávetőleg egy órán keresztül 80 °C hőmérsékleten melegítjük, majd a reakciókeveréket csökkentett nyomás alatt szárazra pároljuk. A maradékot feloldjuk 100 ml metilén-dikloridban, és az oldatot egymást követően vízzel, 5 tömeg%-os citromsavoldattal, vízzel és telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk. A szerves réteget nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük, majd a szűrletet szárazra pároljuk. A maradék gyorskromatográfiás úton (szilikagél; eluens: 5:95 térfogatarányú metanol/metilén-diklorid oldószerkeverék) végzett tisztítása a (3.7) képletű vegyületet eredményezi.

2,3 g (3.7) képletű vegyület és 40 ml metilén-diklorid keverékéhez szobahőmérsékleten lassan hozzáadunk körülbelül 28 ml, hidrogén-klorid-gázzal telített etanolt. A keveréket szobahőmérsékleten körülbelül 4,5 órán keresztül kevertetjük, majd a terméket kiszűrjük. A szilárd anyagot 50 ml kloroformban forraljuk, majd 10 ml metanolt adunk hozzá. A keveréket szobahőmérsékletre hűtjük, és a terméket kiszűrve a (3.8) képletű vegyületet nyerjük.

4. PÉLDA

Egy találmány szerinti, parenteralis beadásra szolgáló mikrobaellenes kompozíciót készítünk, amelynek összetétele az alábbi:

Komponens	Mennyiség
(S)-7-(3-Amino-1-pirrolidinil)-1-ciklopropil- -6,8-difluor-5-hidrazino-1,4-dihidro-4-oxo-3- -kinolinkarbonsav ¹	100 mg/ml hordozóanyag
Hordozóanyag: nátrium-citrát-puffer, amely (a hordozóanyagra vonatkoztatott tömeg%-os mennyiségben) a következőket tartalmazza:	
lecitin	0,48 %
(karboxi-metil)-cellulóz	0,53 %
povidone	0,50 %
metil-paraben	0,11 %
propil-paraben	0,011 %

¹: az 1. Példa szerinti 5-(N-heteroszubsztituált amino)-kinolon

A fenti összetevőket összekeverve szuszpenziót alakítunk ki. A szuszpenzió körülbelül 2,0 milliliternyi mennyiségét intramuszkuláris úton szisztémásan beadjuk egy olyan humán betegnek, aki *Streptococcus pneumoniae* által okozott alsó légúti fertőzésben szenved. Ezt a dózist hozzávetőleg 14 napon keresztül naponta kétszer ismételten beadjuk. Négy nap elteltével a betegség tünetei enyhülnek, ami azt jelzi, hogy a kórokozó ekkorra már lényegében kipusztult.

5. PÉLDA

Egy találmány szerinti, orális beadásra szolgáló, bélben oldódó bevonattal ellátott mikrobaellenes kompozíciót készí-

tünk, amely az alábbi összetételű tablettamaggal rendelkezik:

Komponens	Mennyiség (mg)
1-Ciklopropil-6-fluor-1,4-dihidro-7-[4- -[(merkapto)-tioxo-metil]-1-piperazinil]-4-oxo- -3-kinolinkarbonsav-dinátrium-só ¹	350,0
keményítő	30,0
magnézium-sztearát	5,0
mikrokristályos cellulóz	100,0
kolloid szilícium-dioxid	2,5
povidon	12,5

¹: az 1. Példa szerinti 5-(N-heteroszubsztituált amino)-kinolon

A komponenseket tömbkeverékké keverjük össze. A szakterületen ismert tablettázási eljárások alkalmazásával préselt tablettákat alakítunk ki. A tablettát ezt követően egy metakrilsav/metakrilsavészter polimer izopropanol/aceton oldószerkeverékkel készített szuszpenziójával vonjuk be. Egy *Escherichia coli* által okozott húgyúti fertőzésben szenvedő humán betegnek 14 napon keresztül minden nyolc órában orálisan két tablettát adunk be. A betegség tünetei ezt követően enyhülnek, ami azt jelzi, hogy a kórokozó lényegében kipusztult.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. (A) általános képletű vegyületek, amelyek képletében
- [A] (1) (a) R^1 jelentése alkilcsoport; alkenilcsoport; karbociklusos csoport; vagy $-N(R^6)(R^7)$ általános képletű csoport, amelyben R^6 és R^7 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-, alkenilcsoport, karbociklusos csoport, heterociklusos csoport, vagy R^6 és R^7 együtt egy olyan heterociklusos csoportot képez, amely magában foglalja azt a nitrogénatomot, amelyhez az R^6 és az R^7 csoport kötődik; és
- (b) R^2 jelentése hidrogén-, halogénatom, rövid szénláncú alkilcsoport vagy rövid szénláncú alkoxics csoport; vagy
- (2) R^1 és R^2 együtt egy olyan, hattagú heterociklusos csoportot képez, amely magában foglalja az N' nitrogénatomot és azt a szénatomot, amelyhez az R^2 csoport kötődik;
- [B] R^3 jelentése heterociklusos csoport vagy karbociklusos csoport; és
- [C] (1) R^4 és R^5 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom; rövid szénláncú alkilcsoport; cikloalkilcsoport; heteroalkil-csoport; vagy $-C(=O)-X-R^8$ általános képletű csoport, amelyben X jelentése kovalens kötés, nitrogén-, oxi-

gén- vagy kénatom, és

R^8 jelentése rövid szénláncú alkilcsoport, rövid szénláncú alkenilcsoport, aril-alkil-csoport, karbociklusos csoport vagy heterociklusos csoport; vagy

(2) R^4 és R^5 együtt egy olyan heterociklusos csoportot képez, amely magában foglalja azt a nitrogénatomot, amelyhez az R^4 és az R^5 csoport kötődik;

valamint a vegyületek gyógyszerészetileg elfogadható sói és biológiai úton hidrolizálható észterei, továbbá a vegyületek szolvátjai.

2. Egy 1. igénypont szerinti vegyület, amelyben R^1 jelentése etil-, 2-fluor-etil-, 2-hidroxi-etil-, terc-butil-, 4-fluor-fenil-, 2,4-difluor-fenil-, metil-amino-, ciklopropil- vagy 2-fluor-ciklopropil-csoport.

3. Egy 1. igénypont szerinti vegyület, amelyben R^2 jelentése klór- vagy fluoratom.

4. Egy 1. igénypont szerinti vegyület, amelyben R^4 jelentése hidrogénatom, és R^5 jelentése hidrogénatom vagy rövid szénláncú alkilcsoport.

5. Egy 4. igénypont szerinti vegyület, amelyben R^4 és R^5 mindegyikének jelentése hidrogénatom.

6. Egy 5. igénypont szerinti vegyület, amelyben R^3 jelentése heterociklusos csoport.

7. Egy 6. igénypont szerinti vegyület, amelyben a heterociklusos csoport 3-amino-pirrolidinil-csoport.

8. Egy 7. igénypont szerinti vegyület, amelyben R^1 jelen-

tése ciklopropilcsoport, és R^2 jelentése fluoratom.

9. Egy 7. igénypont szerinti vegyület, amelyben R^1 jelentése 2,4-difluor-fenil-csoport, és R^2 jelentése fluoratom.

10. Egy 6. igénypont szerinti vegyület, amelyben a heterociklusos csoport piperazinilcsoport.

11. Egy 10. igénypont szerinti vegyület, amelyben R^1 jelentése ciklopropilcsoport, és R^2 jelentése fluoratom.

12. Egy 4. igénypont szerinti vegyület, amelyben R^5 jelentése rövid szénláncú alkilcsoport.

13. Egy 12. igénypont szerinti vegyület, amelyben R^3 jelentése heterociklusos csoport.

14. Egy 13. igénypont szerinti vegyület, amelyben a heterociklusos csoport 3-amino-pirrolidinil-csoport.

15. Egy 14. igénypont szerinti vegyület, amelyben R^1 jelentése ciklopropilcsoport, és R^2 jelentése fluoratom.

16. Egy 13. igénypont szerinti vegyület, amelyben a heterociklusos csoport piperazinilcsoport.

17. Egy 16. igénypont szerinti vegyület, amelyben R^1 jelentése ciklopropilcsoport, és R^2 jelentése fluoratom.

18. Az (A) általános képletű vegyületek körébe tartozó

(3S)-7-(3-amino-1-pirrolidinil)-6,8-difluor-1-(2,4-difluor-fenil)-5-hidrazino-1,4-dihidro-4-oxo-3-kinolinkarbonsav;

(3S)-7-(3-amino-1-pirrolidinil)-1-ciklopropil-6,8-difluor-5-hidrazino-1,4-dihidro-4-oxo-3-kinolinkarbonsav; és

1-ciklopropil-6,8-difluor-5-hidrazino-1,4-dihidro-4-oxo-7-piperazinil-3-kinolinkarbonsav;

valamint a vegyületek gyógyszerészetileg elfogadható sói és bi-

ológiai úton hidrolizálható észterei, továbbá a vegyületek szolvátjai.

19. Gyógyszerkészítmény humán vagy állati alanyban fellépő fertőző betegség kezelésére vagy megelőzésére, amely

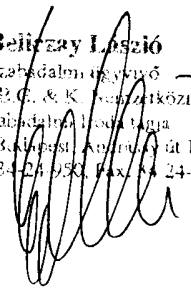
(1) egy 1. igénypont szerinti vegyület biztonságos és hatásos mennyiségét; és

(2) egy gyógyszerészetiileg elfogadható hordozóanyagot tartalmaz.

20. Eljárás humán vagy állati alanyban fellépő fertőző betegség megelőzésére vagy kezelésére, amelynek során biztonságos és hatásos mennyiségben egy 1. igénypont szerinti vegyületet adunk be az alanynak.

A meghatalmazott:

Beliczay László
szabadalmi ügyvéd
az S.B.C. & K. ügyvéti közzi
Szabadalmi Iroda tagja
H-1062 Budapest, Kerepesi út 113.
Telefon: 34-24-990, Fax: 34-24-323

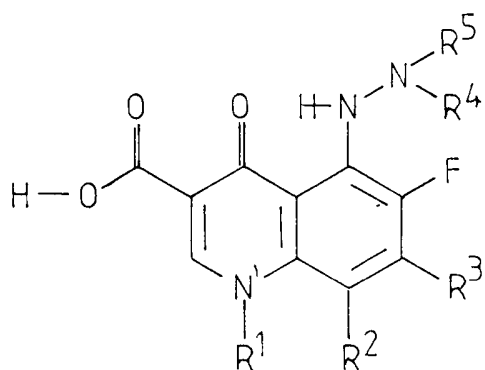


4237/45

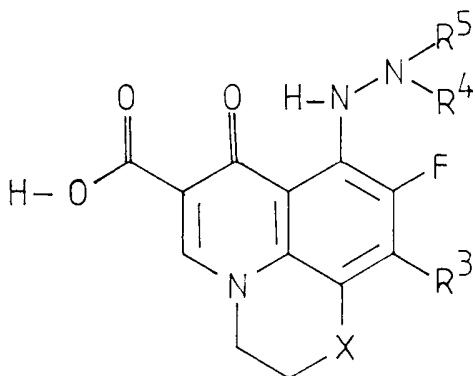
KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

60 497 8E
12/1

72 072



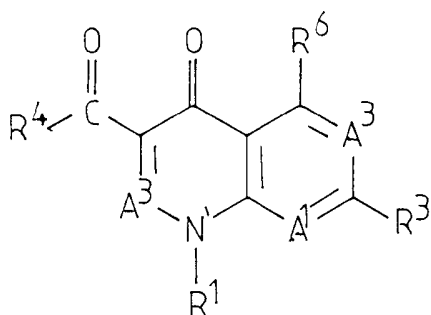
(A)



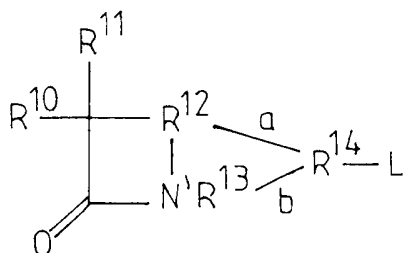
(B)

Q — L — B

(C)



(I)

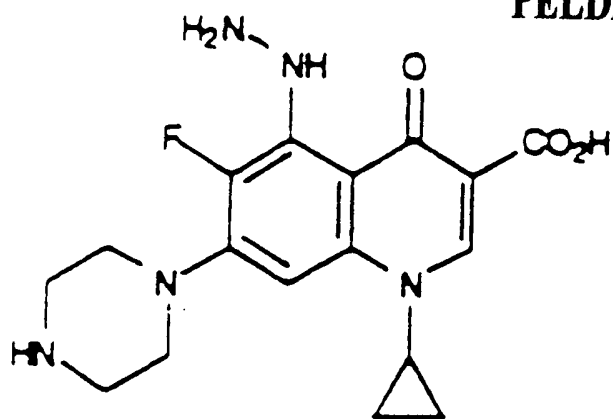


(II)

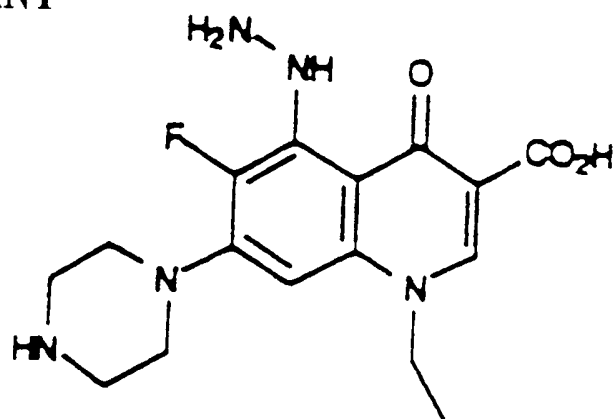
Bellefay László
szabadságúgyvédő
az 114/1962. évi törvény
Szabadságúgyvédek
H-1062 Budapest, József utca 113.
Telefon: 343 400, fax: 343 423

KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

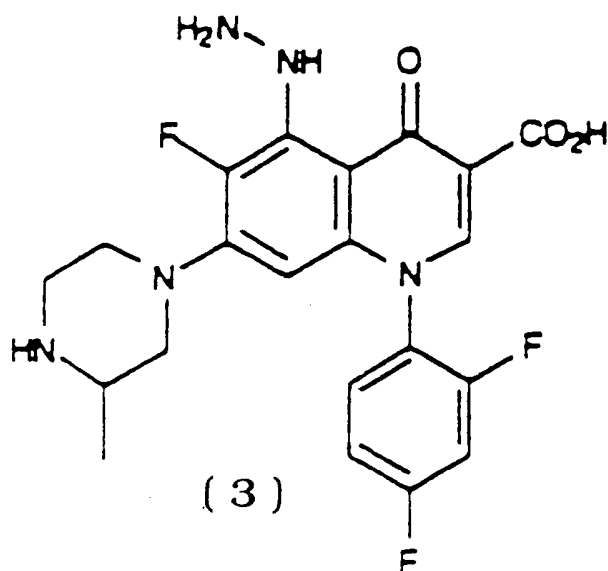
12/2



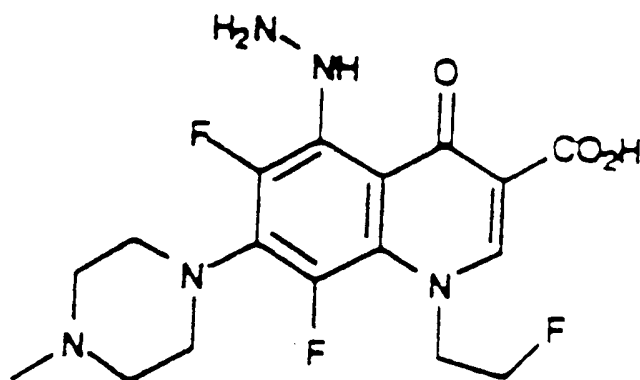
(1)



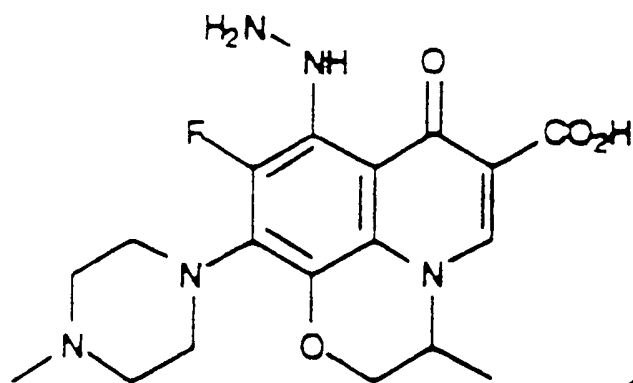
(2)



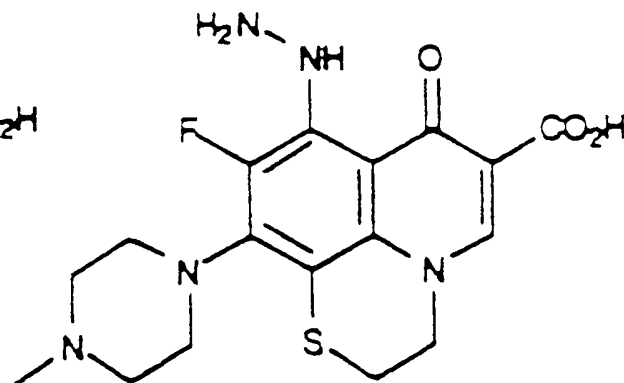
(3)



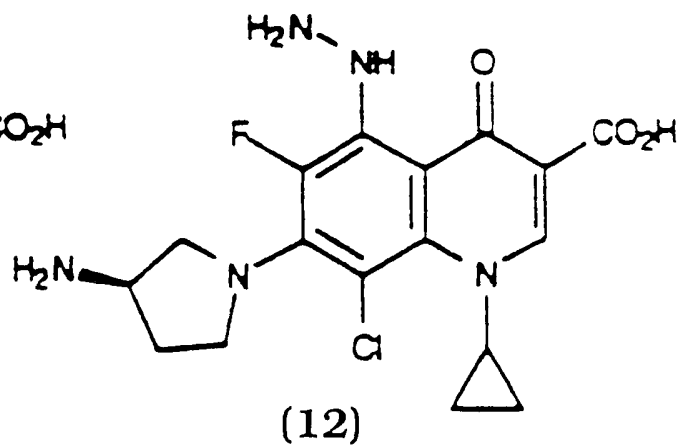
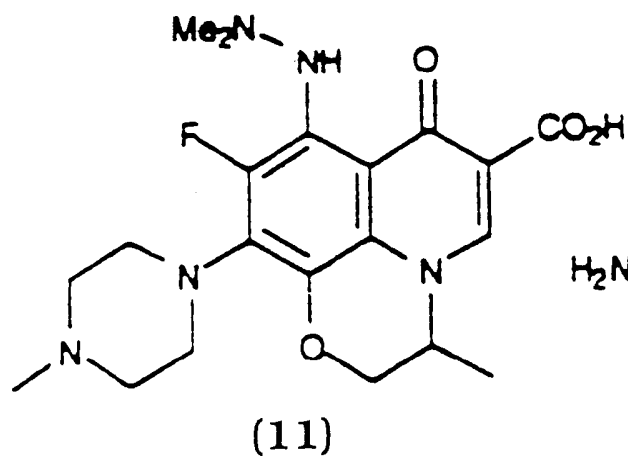
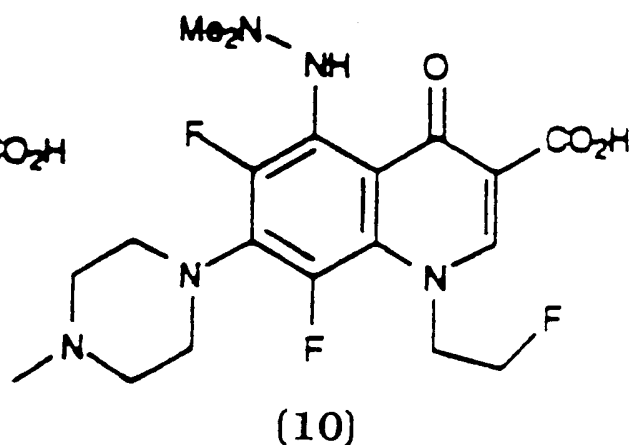
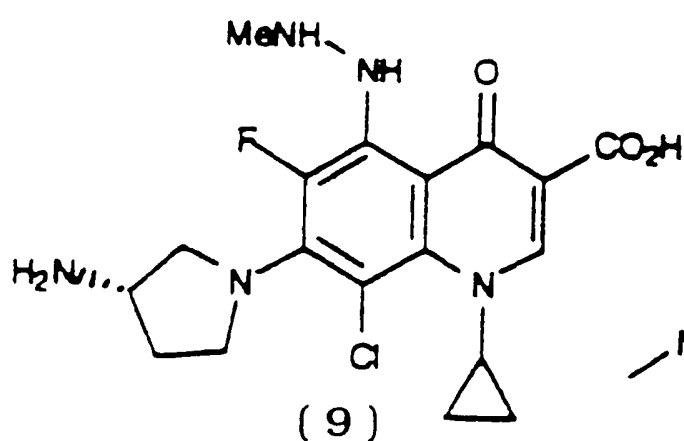
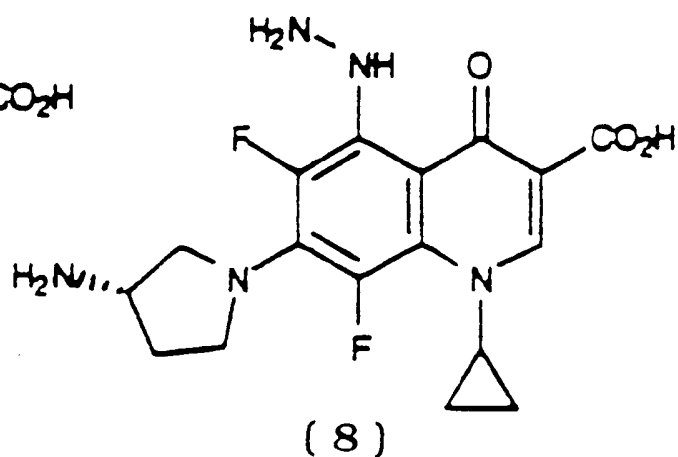
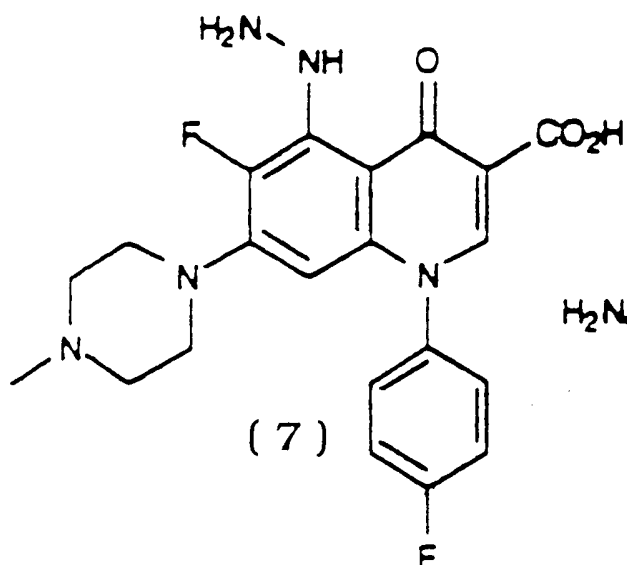
(4)

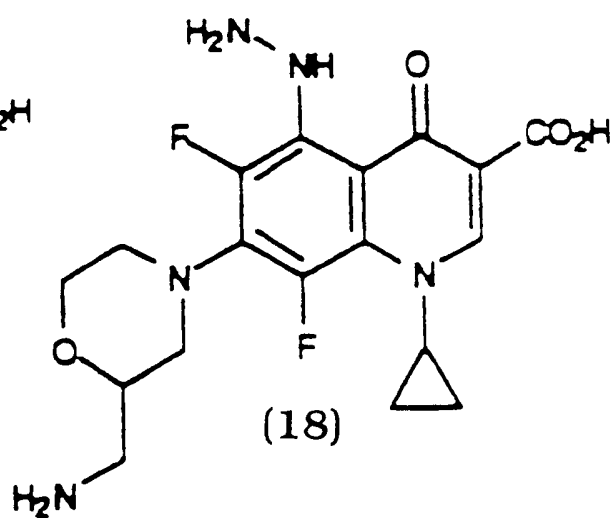
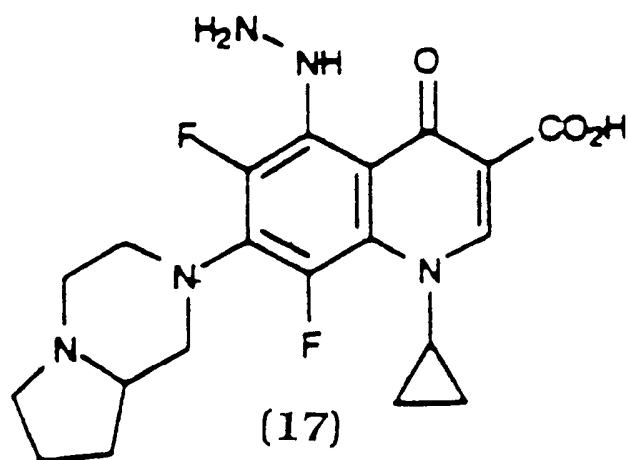
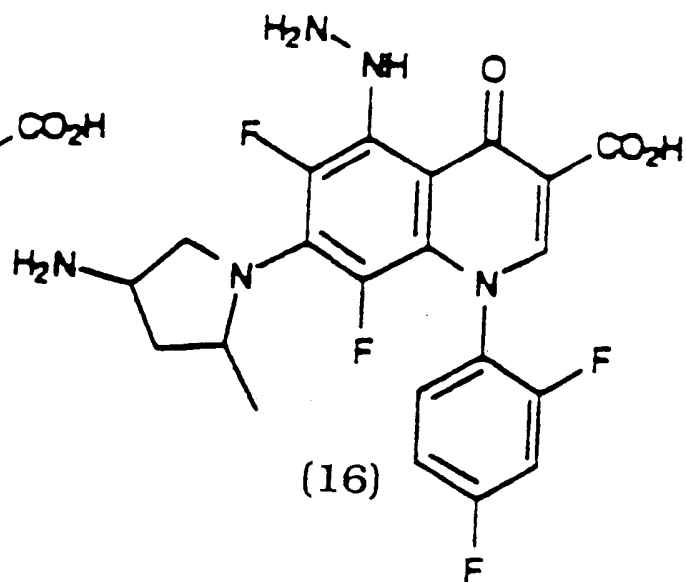
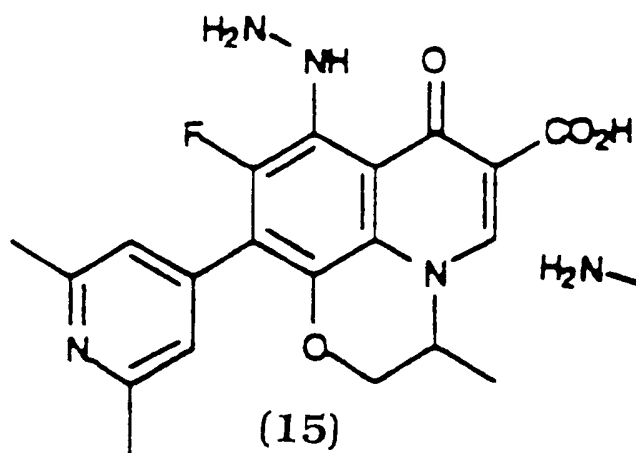
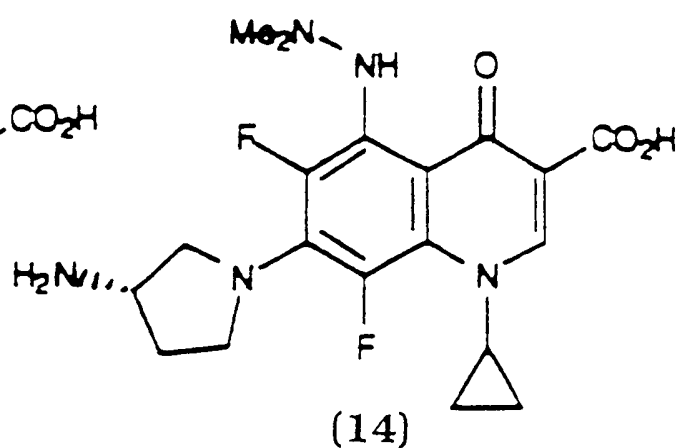
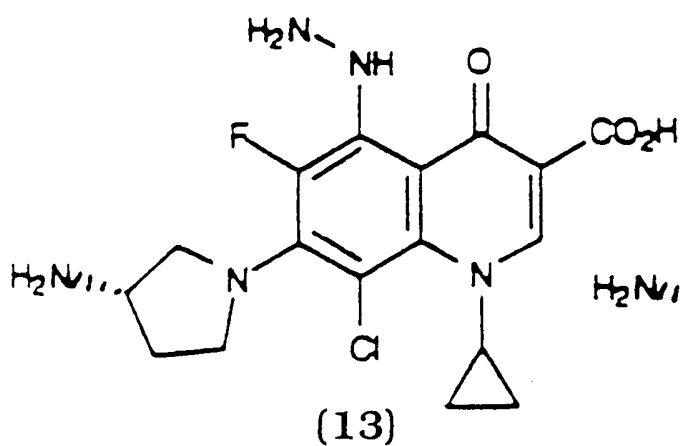


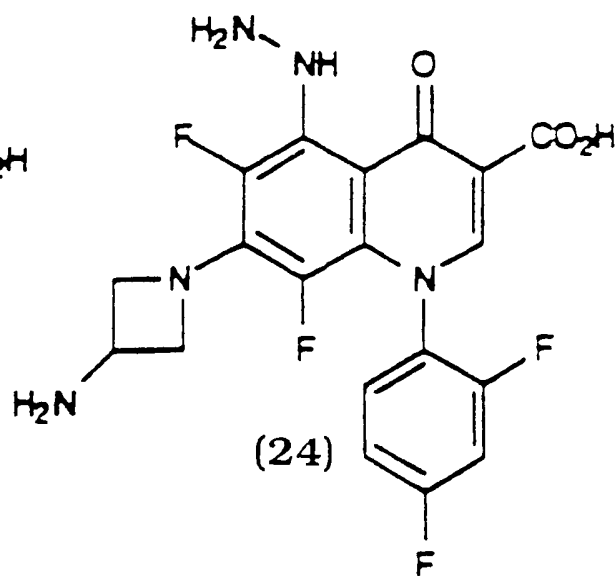
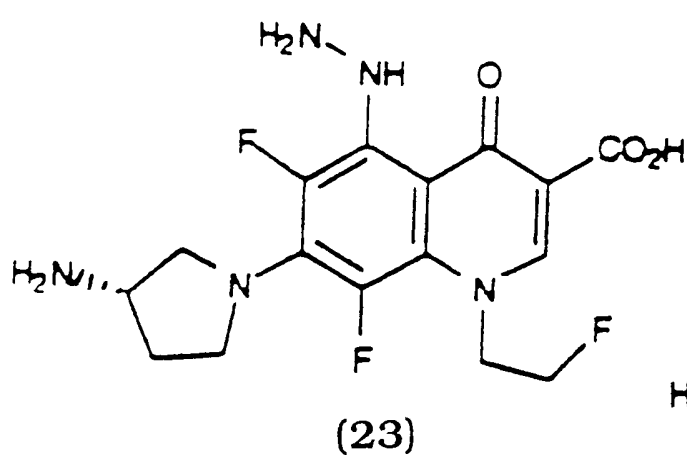
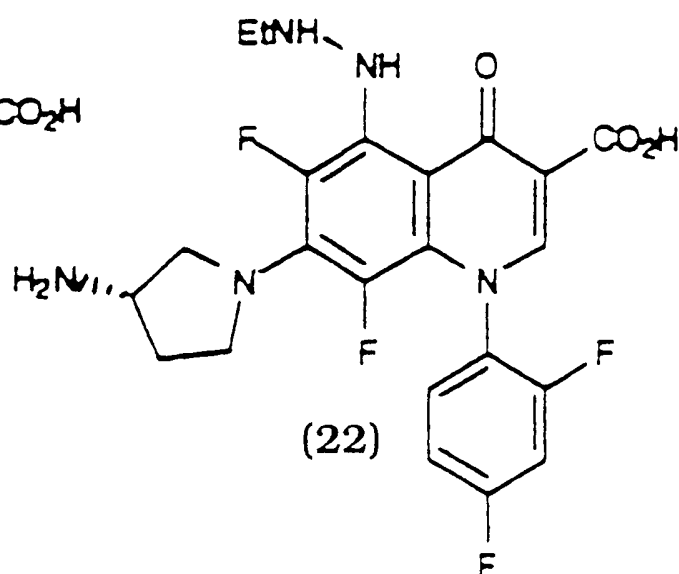
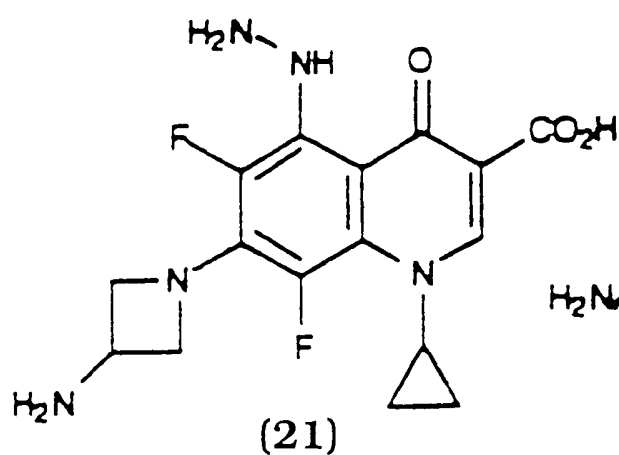
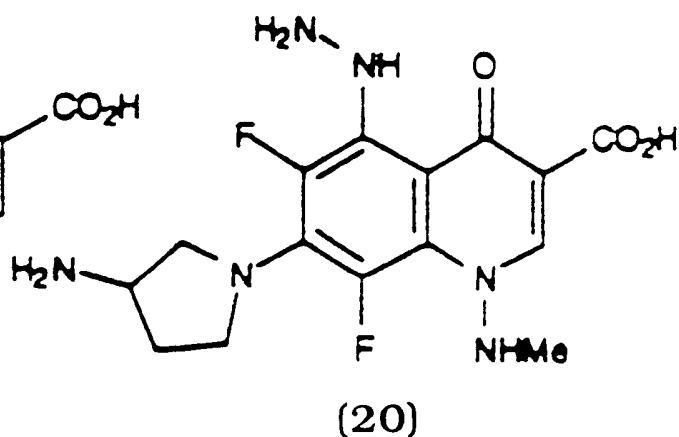
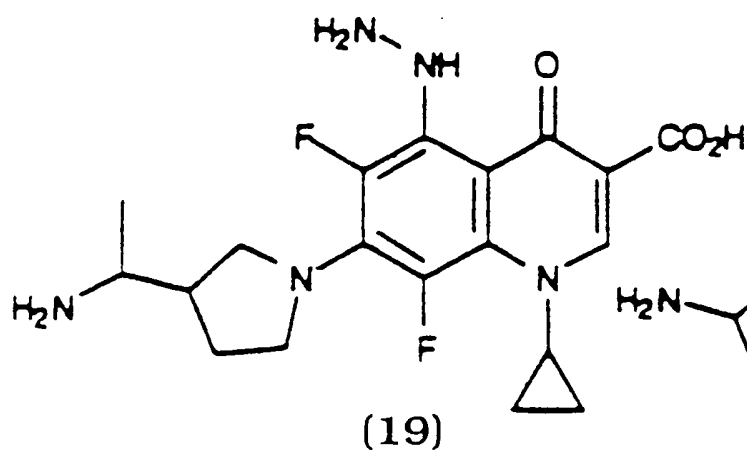
(5)

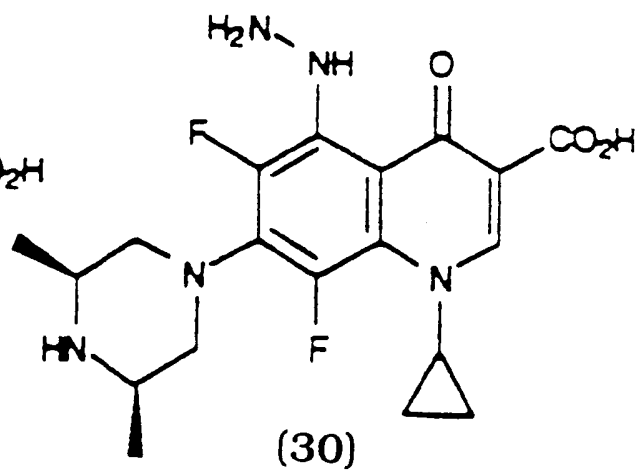
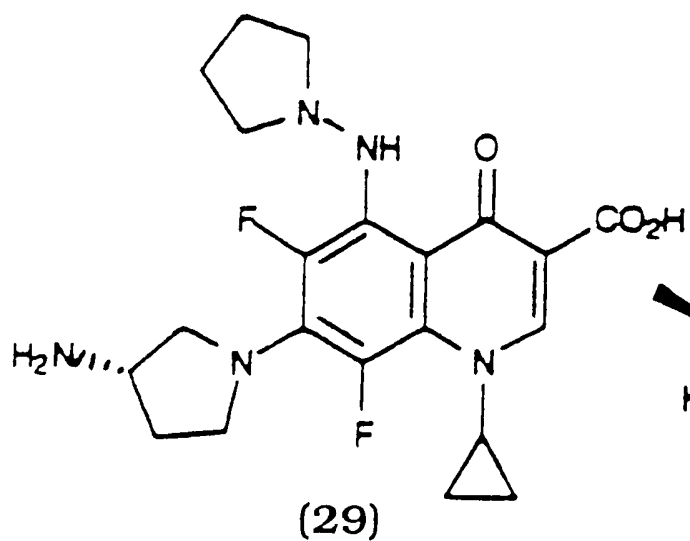
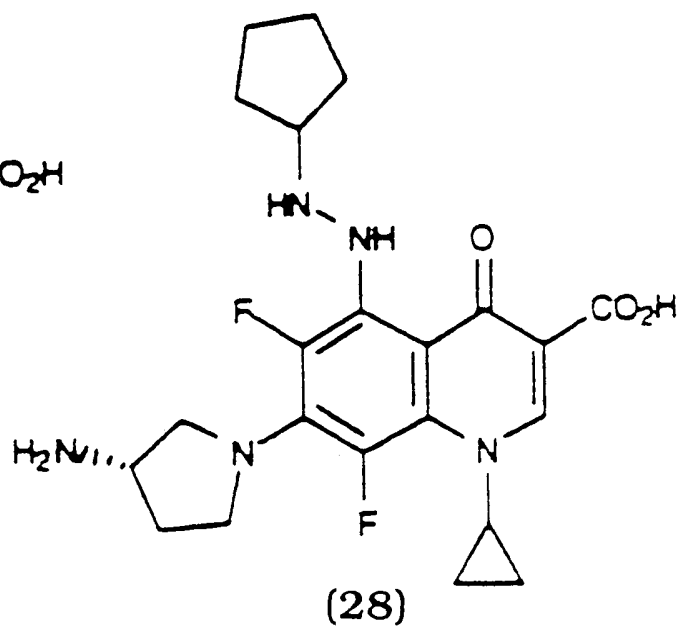
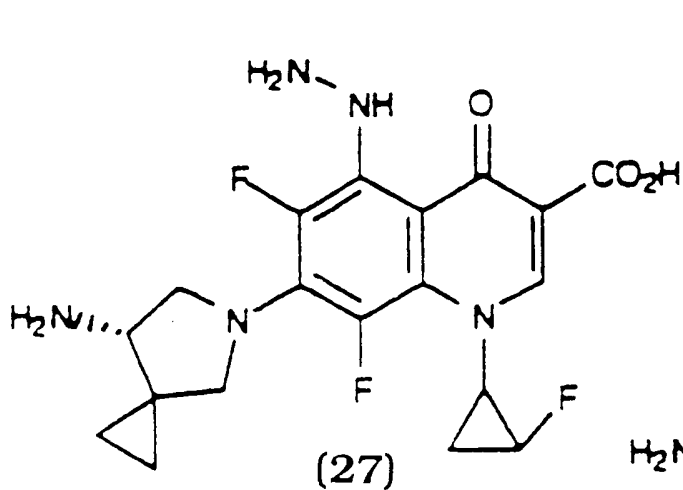
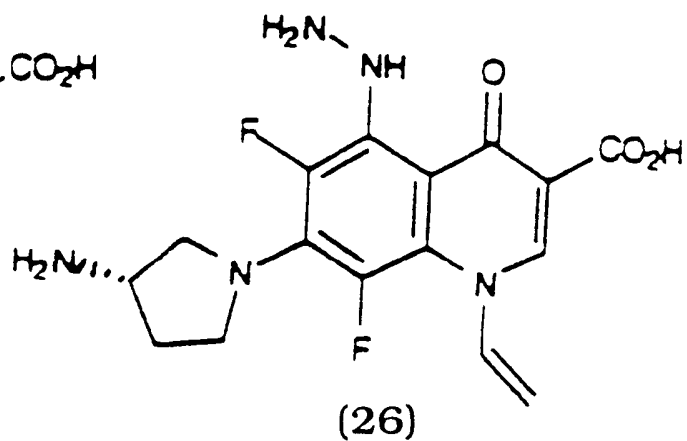
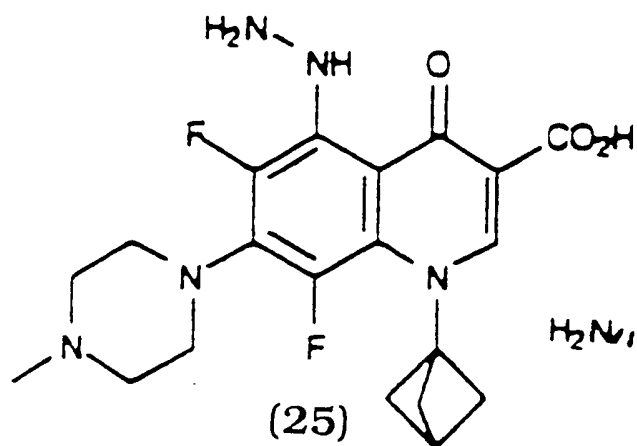


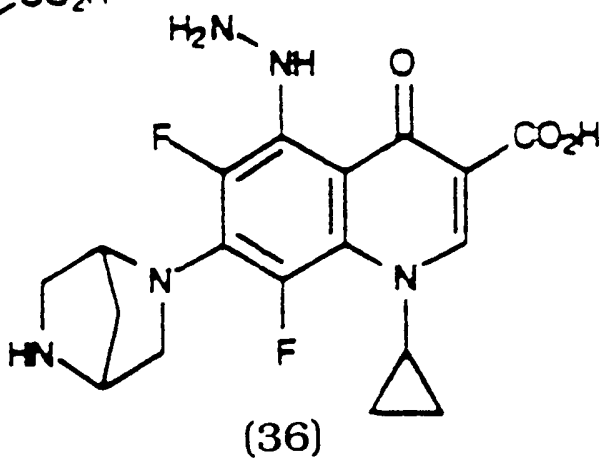
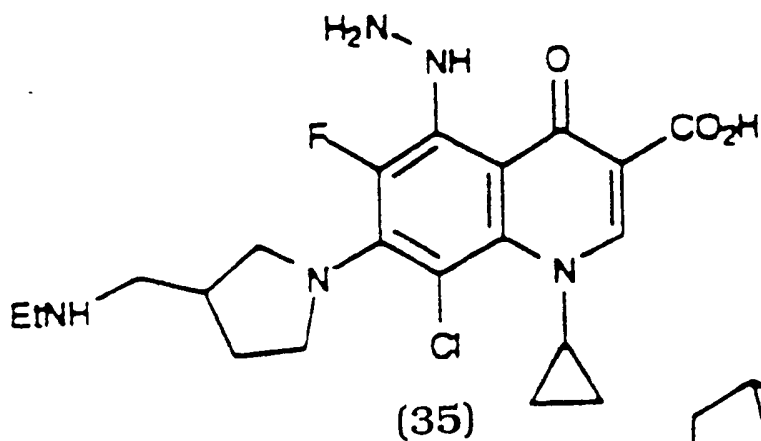
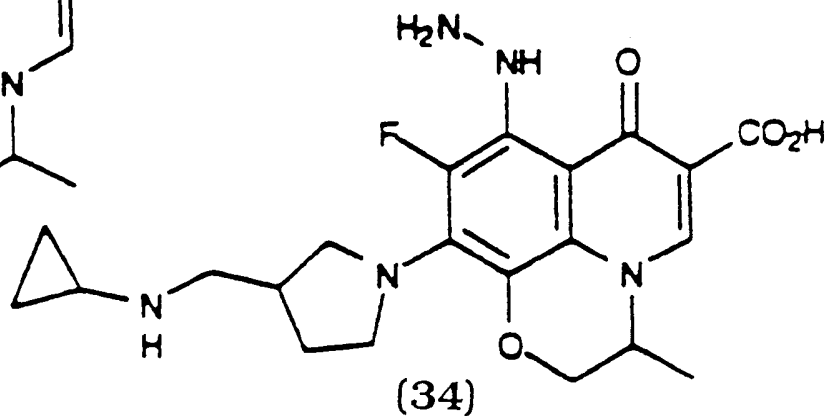
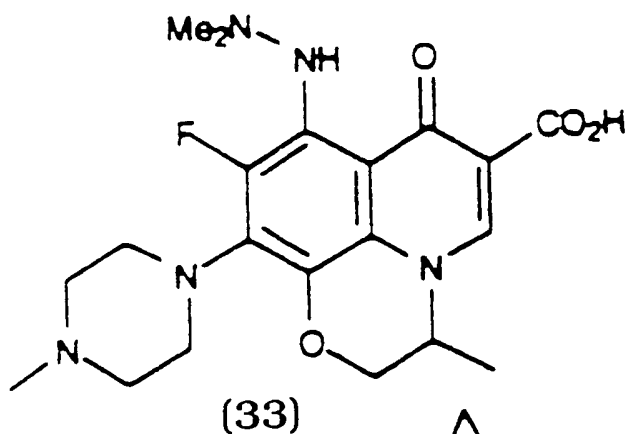
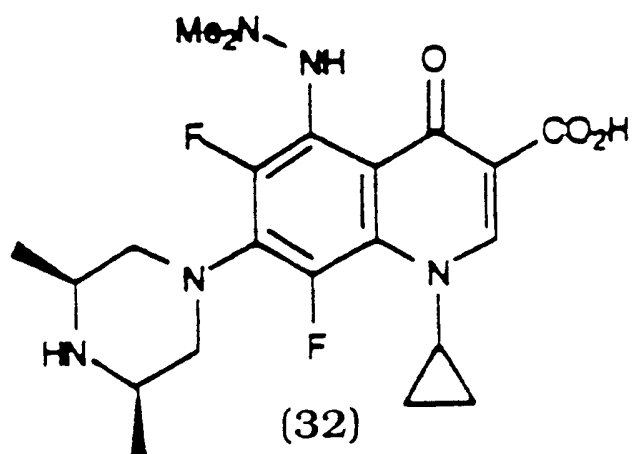
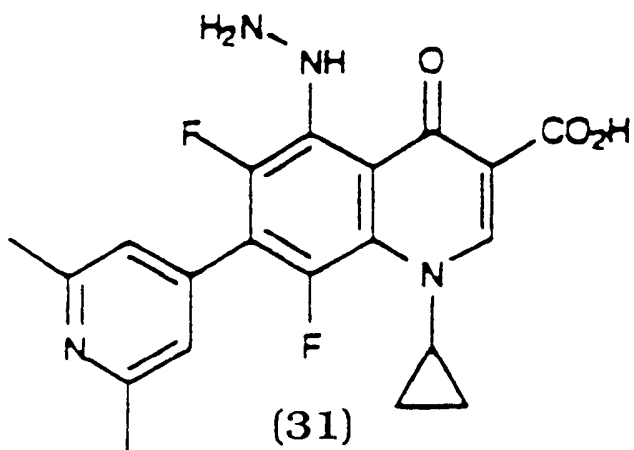
(6)

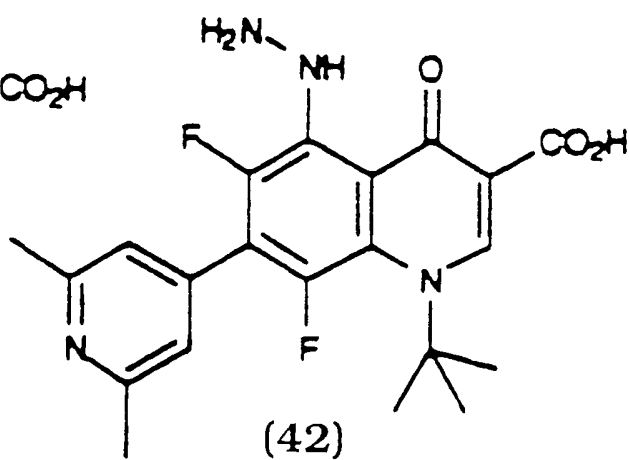
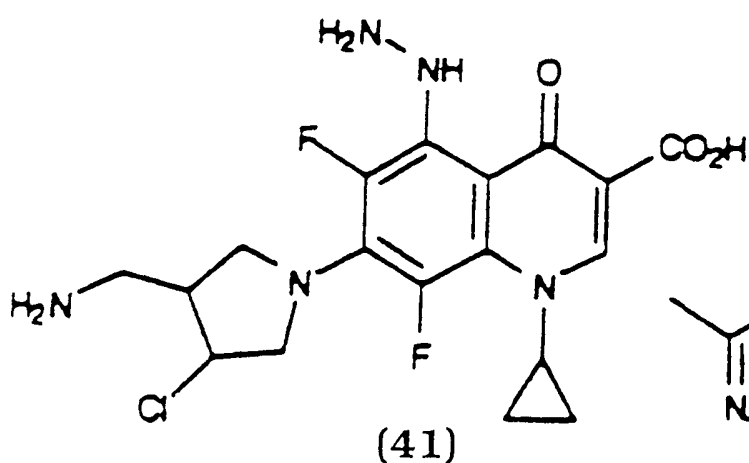
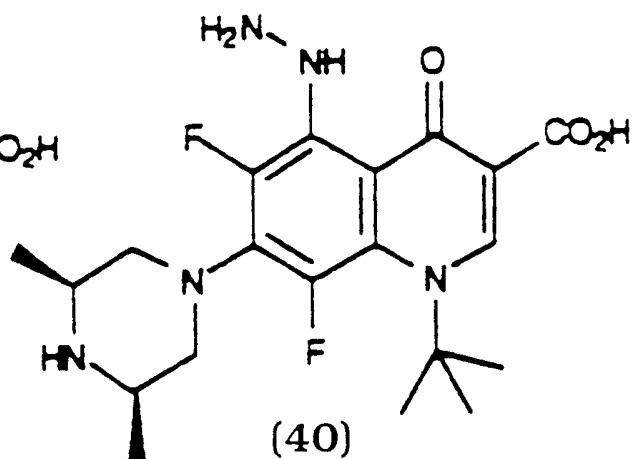
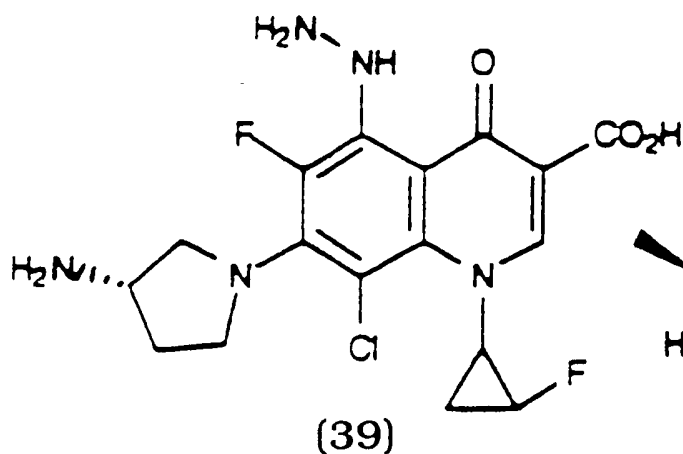
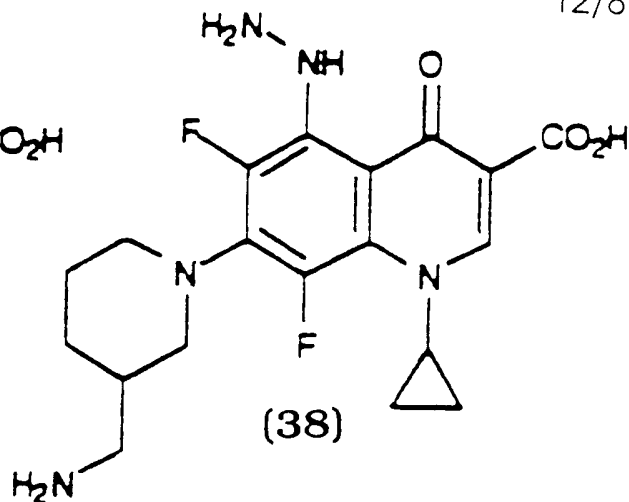
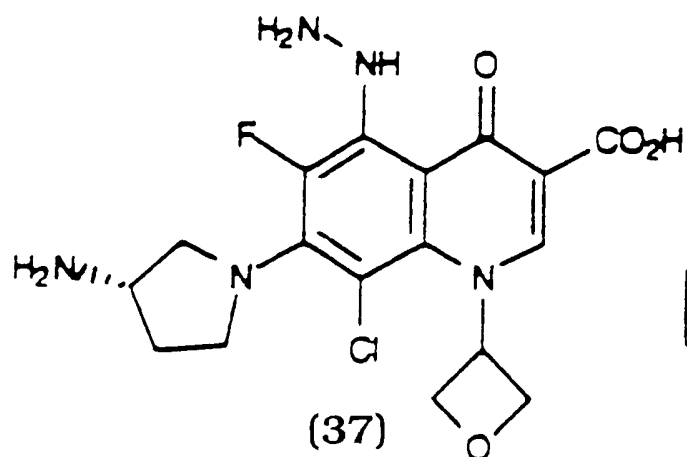


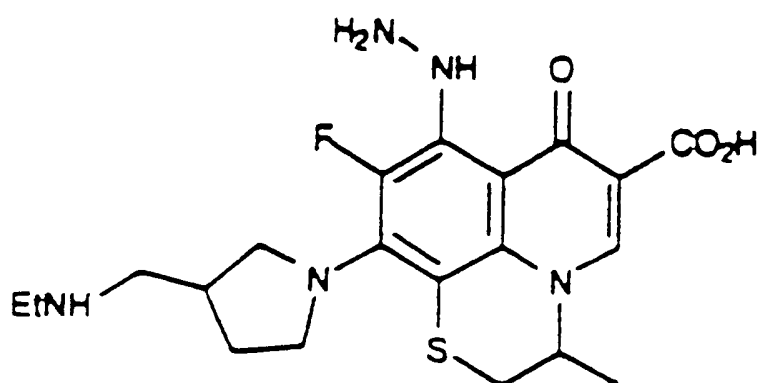




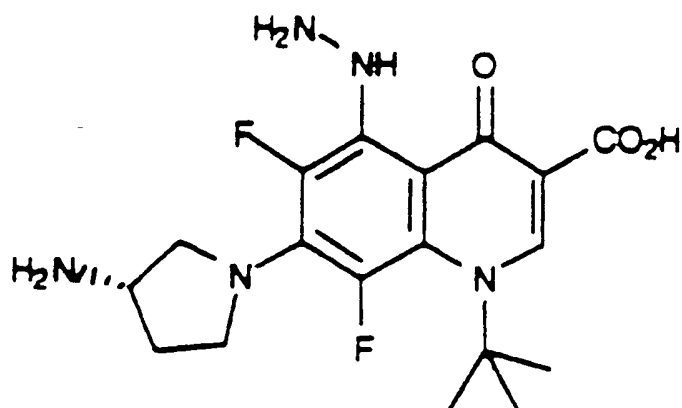




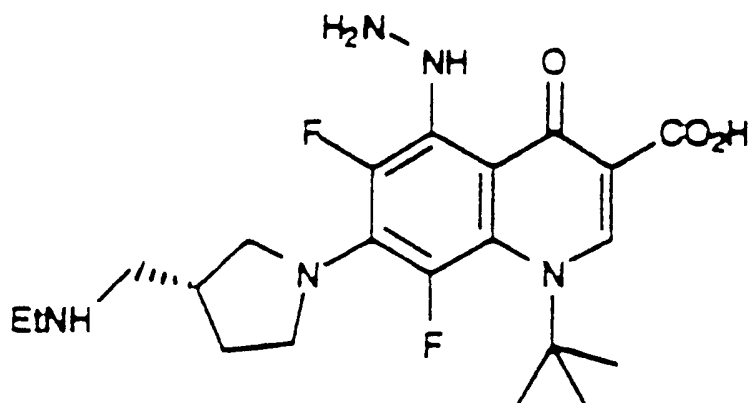




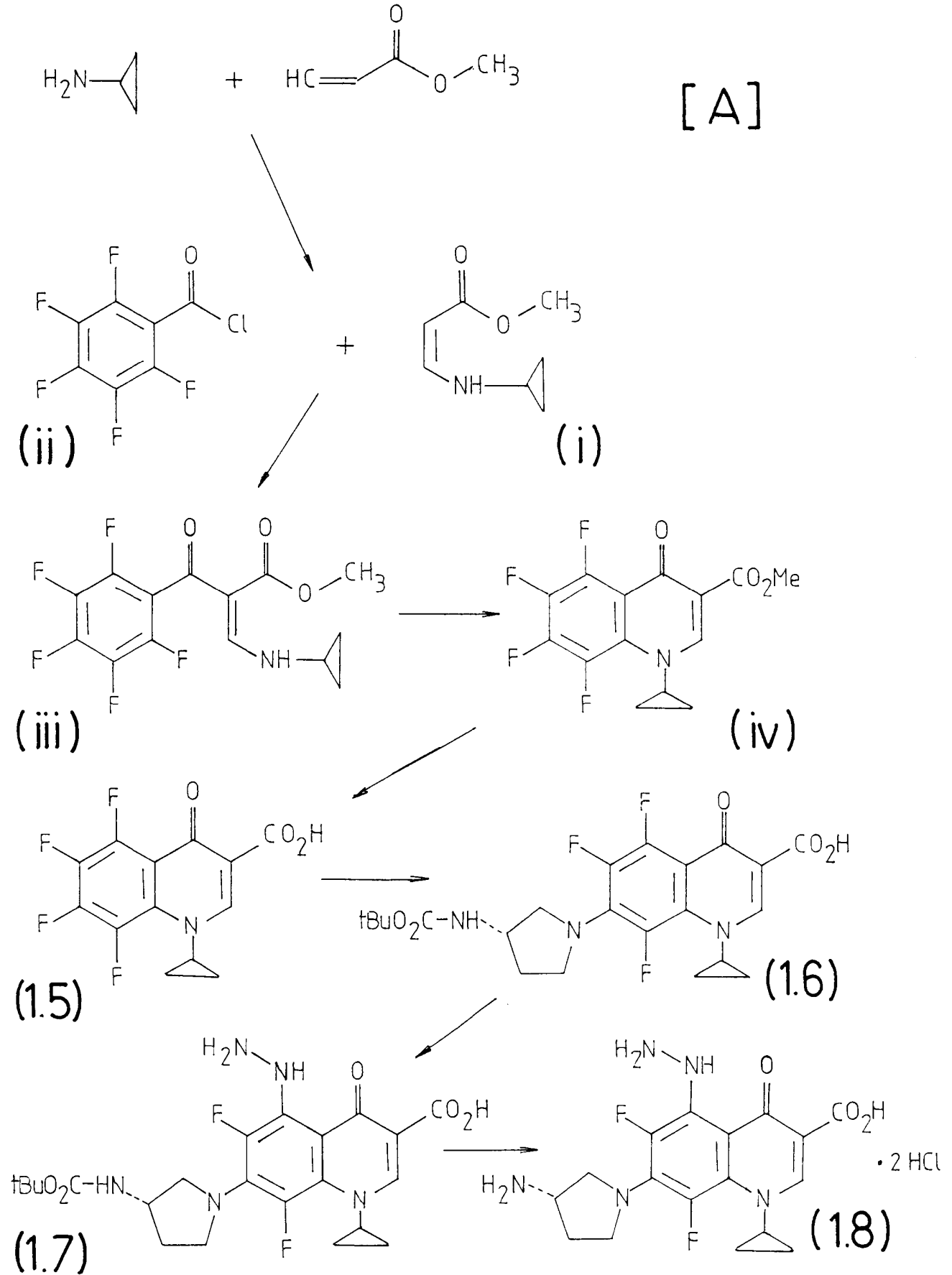
(43)



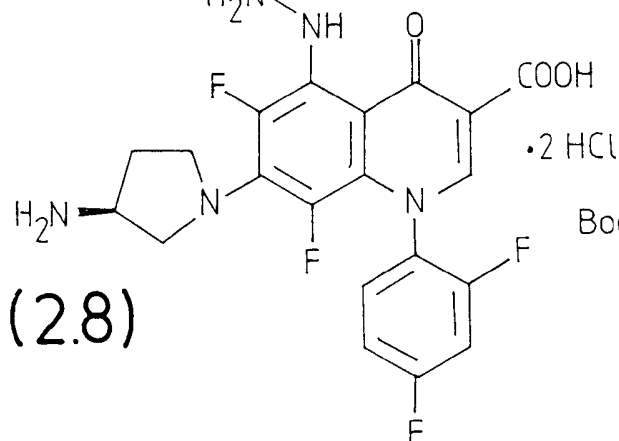
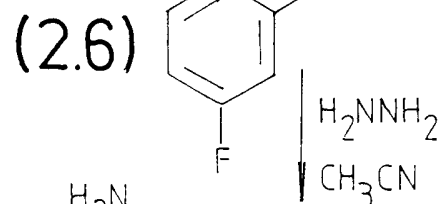
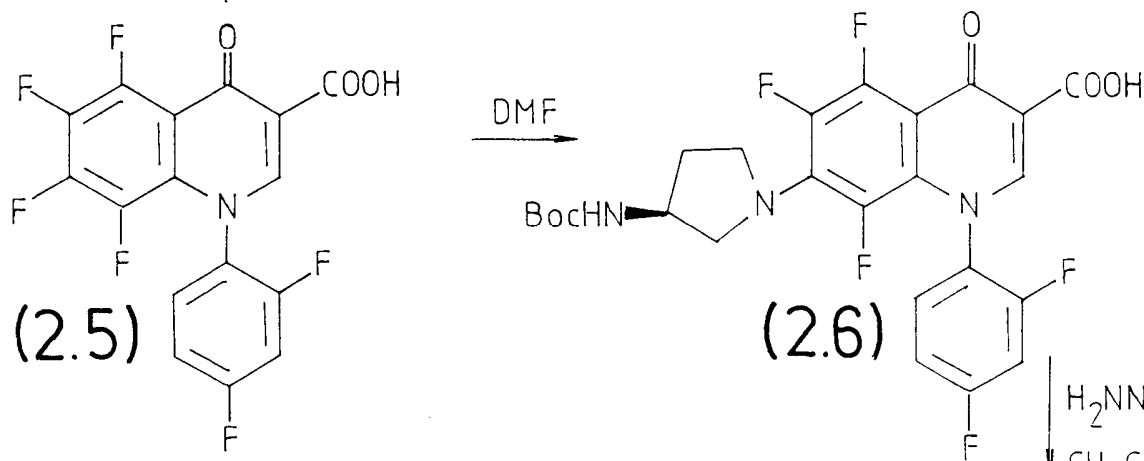
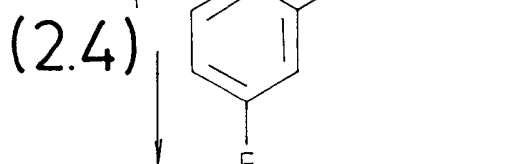
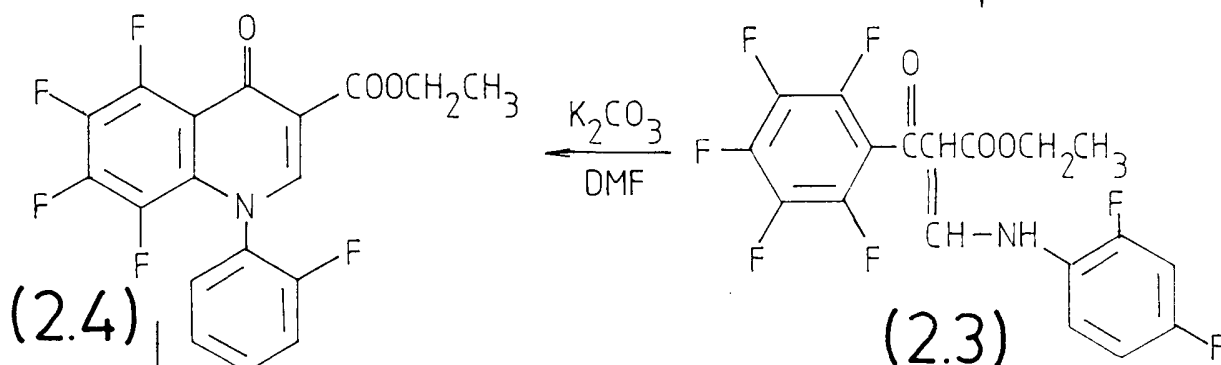
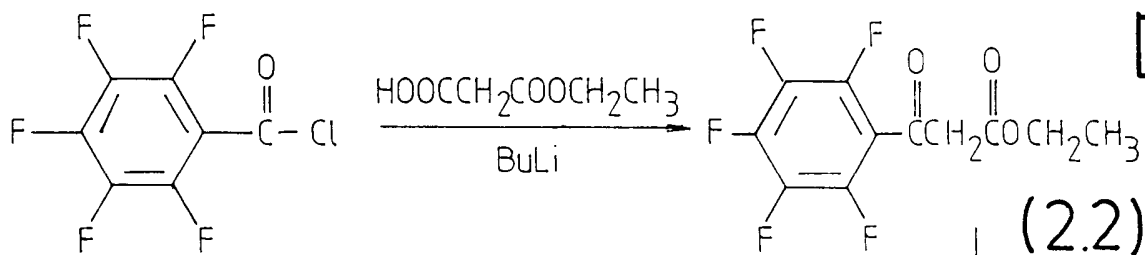
(44)



(45)



[B]



(2.8)

(2.7)

