

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 850632 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE
PUBLIC**

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 850632

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification (IPC⁴)
C07D215/22

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 15.02.1985

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 15.02.1985

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 18.08.1985

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 12.06.2019

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

17.02.1984 US 581,410 23.01.1985 US 692,819

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Warner Lambert Company, Delaware; 201 Tabor Road, Morris Plains New Jersey, United States,
AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Mich, Thomas F., USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)
2 • Domagala, John Michael, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)
3 • Sanchez, Joseph P., USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)
4 • Trehan, Ashok K., United States, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Oy Jalo Ant-Wuorinen Ab, Iso Roobertinkatu 4 - 6 A, 00120 Helsinki

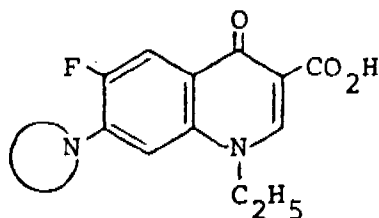
(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Antibakteeriset aineet.

Antibakteriska medel.

Antibakteeriset aineet - Antibakteriska medel

Julkaisussa The Journal of Medical Chemistry, 23, 1358 (1980) on esitetty tiettyjä substituoituja kinoliini-3-karboksyylihappoja, joilla on oheinen rakennekaava



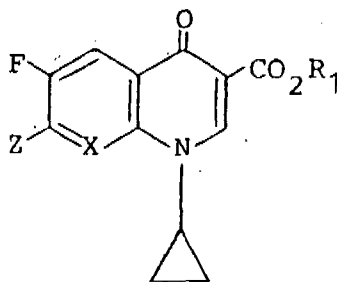
Katso myös US-patenttijulkaisu 4,146,719.

EP-patenttijulkaisussa 78362 kuvaillaan 1-syklopropyyli-6-fluori-1,4-dihydro-4-okso-7-piperatsino-kinoliini-3-karboksyylihappoja.

Tiettyjä 7-heterosyklisesti substituoituja 1,8-naftyridiinejä on kuvattu julkaisussa Eur. J. Med. Chem. - Chimica Therapeutica, 29, 27 (1977).

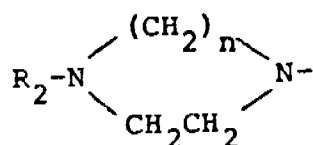
Yllä kuvatuissa viitteissä esitetään, että näillä yhdisteillä on antibakteerista aktiivisuutta.

Keksinnön kohteena on kaavan I mukainen yhdiste

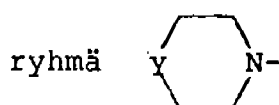


I

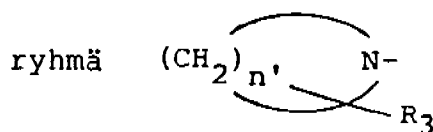
jossa kaavassa Z on oheisen kaavan mukainen ryhmä,



jossa kaavassa n on 2-3 ja R₂ on vety, alempialkyyli tai asetyyli,



jossa Y on O tai S, tai



jossa n' on 4-6 ja R₃ on vety tai hydroksyyli; X on CF tai N; R₁ on vety tai alempialkyyli, tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä happoadditio- tai emässuola.

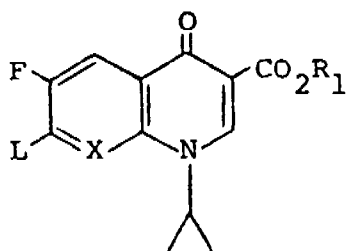
Keksinnön kohteena ovat, uusina välituotteina 1-syklopropyyli-6,7,8-trifluori-1,4-dihydro-4-okso-3-kinoliinikarboksyylihappo, 1-syklopropyyli-6,7-difluori-1,4-dihydro-4-okso-1,8-naftyridiini-3-karboksyylihappo ja 1-syklopropyyli-6-fluori-7-kloori-1,4-dihydro-4-okso-1,8-naftyridiini-3-karboksyylihappo kuten myös niiden alempialkyyliesterit tai suolat.

Keksinnön kohteena on myös farmaseuttinen koostumus, jossa on antibakteerisesti tehokas määrä yhdistettä, jolla on kaavan I mukainen rakenne ja sen farmaseuttisesti hyväksyttäviä

happoadditio- tai emässuoloja sekoitettuna farmaseuttisesti hyväksyttävään kantoaineeseen.

Keksinnön kohteena on lisäksi menetelmä nisäkkään bakteeri-infektioiden hoitamiseksi, mikä käsittää yllä kuvatun farmaseuttisen koostumuksen antamisen antibakteerisesti tehokkaana annoksena sitä tarvitsevalle nisäkkäälle.

Keksinnön mukaisia yhdisteitä, joilla on kaavan I mukainen rakenne, voidaan helposti valmistaa käsittelemällä vastaavaa kaavan II mukaista yhdistettä



jossa kaavassa R_1 ja X ovat kuten on yllä määriteltä, ja L on poistuva ryhmä, edullisesti fluori tai kloori, ryhmän Z mukaisella amiinilla.

Jos ryhmään Z kuuluu alkyyliamiinisubstituentti, voidaan mainittu substituentti, niin haluttaessa, suojata ryhmällä, joka tekee sen reaktio-olosuhteissa oleellisesti inertiksi. Siten esimerkiksi, voidaan käyttää seuraavanlaisia suojaavia ryhmiä: karboksyylihapporyhmiä, kuten formyylä, asetyyli, trifluoriasetyyli; alkoksikarbonyyliryhmiä, kuten etoksikarbonyyli, *t*-butoksikarbonyyli, β,β,β -trikloorietoksikarbonyyli, β -jodietoksikarbonyyli; aryylioksikarbonyyliryhmiä, kuten bentsyylioksikarbonyyli, *p*-metoksibentsyylioksikarbonyyli, fenoksikarbonyyli; silyyliryhmiä, kuten trimetyylisilyyli; ja sellaisia ryhmiä kuin trityyli, tetrahydropyranyyli, vinyylioksikarbonyyli, *o*-nitrofenyylisulfenyyli, difenyyli-

fosfinyyli, p-tolueenisulfonyyli, ja bentsyyli voidaan kaikkia käyttää. Haluttaessa voidaan suojaava ryhmä poistaa reaktion jälkeen alalla tunnetuilla menetelmillä. Esimerkiksi etoksikarbonyyliryhmä voidaan poistaa happo- tai emäshydrolyysillä, ja trityyliryhmä voidaan poistaa hydraamalla.

Rakennekaavan II mukaisen yhdisteen ja, tarvittaessa sopivasti suojatun, ryhmän Z mukaisen amiinin välisen reaktion voidaan antaa tapahtua liuottimen läsnäollessa tai ilman sitä, edullisesti kohotetussa lämpötilassa riittävän kauan niin, että reaktio on oleellisesti täydellinen. Reaktio suoritetaan edullisesti happoakseptorin läsnäollessa, kuten esim. alkalimetalli- tai maa-alkalimetallikarbonaatin, tai -bikarbonaatin, tertiäärisen amiinin, kuten trietyyliamiinin, pyridiinin, tai pikoliinin. Vaihtoehtoisesti voidaan ryhmän Z mukaisen amiinin ylimäärää käyttää happoakseptorina.

Sopivia liuottimia tähän reaktioon ovat sellaiset ei-reaktiiviset liuottimet kuin asetonitriili, tetrahydrofuraani, etanoli, kloroformi, dimetyylisulfoksidi, dimetyyliformamidi, pyridiini, pikoliini, vesi ja vastaavat. Myös liuotinseoksia voidaan käyttää.

Sopivat reaktiolämpötilat vaihtelevat alueella n. 20°C - n. 150°C. Korkeammissa lämpötiloissa tarvitaan tavallisesti lyhyemmät reaktioajat.

Suojaava ryhmä voidaan poistaa joko ennen tuotteen eristämistä tai sen jälkeen.

Vaihtoehtoisesti, kaavan I mukaista yhdistettä, jossa kaavassa X on N, R₁ on vety ja Z on piperatsiini, voidaan valmistaa poistamalla sen prekursori karboetoksipiperatsiini-johdannainen ja/tai sen esteri. Piperatsiini voidaan sen

jälkeen alkyloida tunnetuilla menetelmillä, jotta saataisiin kaavan I mukaisia alempialkyyli-piperatsiinijohdannaisia.

Yllä mainittu yhdiste, nimittäin 1-syklopropyyli-6-fluori-1,4-dihydro-4-okso-7-(1-piperatsinyyli)-1,8-naftyridiini-3-karboksyylihappo, sen 4-alempialkyyli-piperatsinyyli-, tai sen 4-karboetoksipiperatsinyyli-johdannainen ja/tai sen esterit ovat käyttökelpoisia myös valmistettaessa kaavan II mukaista yhdistettä, jossa kaavassa X on N ja L on fluori tai kloori. Piperatsiiniryhmät voidaan lohkaista pois ja korvata hydroksyyli-ryhmällä käsittelemällä typpi- ja rikkihapon seoksella, joka hydroksyyliyhdiste korvataan edelleen ryhmällä L, fluorilla ja kloorilla. Esimerkiksi, hydroksyyliyhdisteen käsitteleminen fosfori-oksikloridilla tunnetuissa olosuhteissa tuottaa kaavan II mukaisen klooriyhdisteen.

Lähtöainetta 1-syklopropyyli-6-fluori-1,4-dihydro-4-okso-7-[1-(4-karboetoksi)piperatsinyyli]-1,8-naftyridiini-3-karboksyylihappoa ja sen etyyliesteriä voidaan valmistaa kuten on kuvattu valmistusesimerkeissä.

Kaavan II mukaista lähtöyhdistettä, jossa kaavassa X on CF ja L on F, nimittäin 1-syklopropyyli-6,7,8-trifluori-1,4-dihydro-4-okso-3-kinoliinikarboksyylihappoa, voidaan valmistaa reaktiosarjalla lähtien 2,3,4,5-tetrafluoribentsoehaposta, mikä on tarkemmin kuvattuna myös valmistusesimerkeissä. 2,3,4,5-tetrafluoribentsoehapon happamen kloridi saatetaan reagoimaan malonihapon puolietyyliesterin dilitiiumsuolan kanssa, jolloin saadaan hydrolyysin jälkeen 2,3,4,5-tetrafluori- β -oksobentseenipropaanihapon etyyliesteri. Tätä yhdistettä käsitellään vuorostaan trietyyliortoformaatin ja asetanihydridin, syklopropyyliamiinin, kalium-t-butoksidin ja suolahapon vesiliuoksen kanssa, jolloin saadaan haluttu välituote.

Ryhmän Z mukaiset amiinit ovat tunnettuja ja joko kaupallisesti saatavilla tai valmistettavissa alalla tunnetuilla menetelmillä.

Keksinnön mukaiset yhdisteet ovat antibakteerisesti aktiivisia testattaessa mikrotitrauslaimennusmenetelmällä, jota on kuvattu artikkelissa Heifetz, et al, Antimicrob. Agents & Chemother., 6, 124 (1974), joka mainitaan tässä viitteenä.

Yllä viitteenä mainittua menetelmää käyttämällä saavutettiin keksinnön kohteena oleville yhdisteille seuraavat minimi-inhibiittorikonsentraatiot (MIC µg/ml).

IN VITRO ANTIBAKTEERINEN AKTIIVISUUS
Minimi-inhibiittorikonsentraatio

MIC ($\mu\text{g/ml}$)

Organismi	Yhdiste esim. 1	Yhdiste esim. 2	Yhdiste esim. 3	Yhdiste esim. 4
Enterobacter cloacae MA 2646	0,1	$\leq 0,1$	$\leq 0,1$	0,2
Escherichia coli Vogel	$\leq 0,1$	$\leq 0,1$	$\leq 0,1$	0,1
Klebsiella pneumoniae MGH-2	0,1	$\leq 0,1$	$\leq 0,1$	0,05
Proteus rettgeri M 1771	0,2	0,4	$\leq 0,1$	0,2
Pseudomonas aeruginosa UI-18	0,2	0,4	0,2	0,8
Staphylococcus aureus H 228	1,6	0,4	0,4	0,025
Staphylococcus aureus UC-76	0,4	0,1	$\leq 0,1$	0,013
Streptococcus faecalis MGH-2	1,6	0,8	0,4	0,1
Streptococcus pneumoniae SV-1	1,6	6,3	0,8	0,4
Streptococcus pyogenes C-203	1,6	3,1	0,4	0,4

Keksinnön mukaiset yhdisteet voivat muodostaa happoadditiosuoloja ja/tai emässuoloja. Emässuoloja syntyy metallien tai amiinien kanssa, kuten alkali- ja maa-alkalimetallien tai orgaanisten amiinien kanssa. Esimerkkeinä käytetyistä kationimetalleista ovat natrium, kalium, magnesium, kalsium ja vastaavat. Esimerkkeinä sopivista amiineista ovat N,N-dibentsyylietyleenidiamiini, klooriprokaiini, koliini, dietanoliamiini, etyleenidiamiini, N-metyyliyglukamiini ja prokaiini.

Farmaseuttisesti hyväksyttäviä happoadditiosuoloja muodostuu orgaanisten ja epäorgaanisten happojen kanssa.

Esimerkkeinä sopivista hapoista suolanmuodostukseen ovat suola-, rikki-, fosfori-, etikka-, sitruuna-, oksaali-, maloni-, salisyili-, omena-, glukoni-, fumaari-, meripihka-, askorbiini-, maleiini- ja metaanisulfonihapot ja vastaavat. Suoloja valmistetaan yhdistämällä vapaa emäsmuoto riittävän suureen määrään haluttua happoa, jolloin muodostuu joko mono- tai di- jne. suola tavanomaisella tavalla. Vapaat emäsmuodot voidaan regeneroida käsittelemällä suolamuotoa emäksellä. Esimerkiksi, laimeita emäksen vesiliuoksia voidaan käyttää. Laimeat natriumhydroksidin, kaliumkarbonaatin, ammoniakkin ja natriumbikarbonaatin vesiliuokset ovat käyttökelpoisia tähän tarkoitukseen. Vapaat emäsmuodot eroavat vastaavista suolamuodoistaan jonkin verran joiltakin fysikaalisilta ominaisuuksiltaan kuten liukoisuudeltaan polaariin liuottimiin, mutta suolat vastaavat toisaalta vapaita emäsmuotoja keksinnön mukaisissa tarkoituksissa. Emäsyylimäärän käyttö, jossa R_1 on vety, tuottaa vastaavan emässuolan.

Keksinnön mukaiset yhdisteet voivat olla yhtä hyvin ei-solvatoituneissa kuin solvatoituneissakin muodoissa, käsittäen myös hydratoituneet muodot. Yleisesti ottaen solvatoituneet muodot, käsittäen hydratoituneet muodot ja vastaavat, vas-

taavat ei-solvatoituneita muotoja keksinnön mukaisissa tar-koituksissa.

Termi "alempialkyyli" tarkoittaa sekä suoria että haaroittu-neita hiiliketjuja sisältäviä alkyyli-ryhmiä, joissa on yh-destä noin kolmeen hiiliatomiä ellei poikkeuksellisesti ole erikseen mainittu olevan enemmän kuin kolme hiiliatomiä. Kyseisiä ryhmiä edustavat metyyli-, etyyli-, propyyli-, isopropyyli-ryhmät ja vastaavat.

Jotkut keksinnön mukaiset yhdisteet voivat olla optisesti aktiivisissa muodoissa. Puhdas D-isomeeri, puhdas L-isomee-ri, kuin myös niiden seokset; käsittäen myös raseemiset se-okset luetaan keksinnön piiriin. Asymmetrisiä hiiliatomeja voi olla lisäksi läsnä substituenttiryhmässä kuten alkyyli-ryhmässä. Kaikkien sellaisten isomeerien kuten myös niiden seosten katsotaan sisältyvän keksintöön.

Tämän keksinnön mukaisia edullisia yhdisteluokkia edustavat kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa Z on 1-piperatsinyyli tai 4-alempialkyyli-1-piperatsinyyli. Erittäin edullisia ovat tämän keksinnön mukaiset, kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa Z on 1-piperatsinyyli tai 4-metyyli-1-piperatsinyyli ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat.

Keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa ja antaa mo-nin eri tavoin suun kautta ja ruoansulatuskanavan ulkopuo-litse. Alaa tunteville on selvää, että seuraaviin annostuk-siin voidaan lukea aktiivisena yhdisteenä joko kaavan I mu-kainen yhdiste tai vastaava farmaseuttisesti hyväksyttävä kaavan I mukaisen yhdisteen suola.

Farmaseuttisten koostumusten valmistamiseksi tässä keksin-nössä kuvatuista yhdisteistä voidaan käyttää farmaseuttises-ti hyväksyttäviä joko kiinteitä tai nestemäisiä kantoainei-

ta. Kiinteät valmisteet ovat pulvereita, tabletteja, dispergoituvia granuloita, kapseleita, tärkkelyskapseleita ja peräpuikkoja. Kiinteän kantoaineen voi muodostaa yksi tai useampi aine, joka voi myös toimia laimentimena, maun antajana, liuottimena, voiteluaineena, suspendoivana aineena, sitojana tai tabletteja hajottavana aineena; se voi myös olla kapseloivaa ainetta. Pulvereissa kantoaine on hienojakoisen kiinteä aines, joka on hienojakoisen aktiivisen yhdisteen kanssa seoksena. Tabletissa on aktiivinen aineosa sekoitettuna kantoaineen kanssa, jolla on tarvittavat sidosaominaisuudet sopivissa suhteissa ja kiinteytettynä halutun kokoiseksi ja muotoiseksi. Jauheet ja tabletit sisältävät edullisesti 5-10:stä noin 70 %:iin aktiivista ainetta. Sopivia kiinteitä kantoaineita ovat magnesiumkarbonaatti, magnesiumstearaatti, talkki, sokeri, laktoosi, pektiini, dekstriini, tärkkelys, gelatiini, tragantti, metyylliselluloosa, natriumkarboksimeyylliselluloosa, alhaisissa lämpötiloissa sulava vaha, kaakaovoi ja vastaavat. Käsite "valmiste" sisältää aktiivisen aineosan ja kantoaineena käytetyn kapselointiaineen yhdistelmän kapselin muodostamiseksi, jossa aktiivinen aineosa (muiden kantoaineiden kanssa tai ilman) on ympäröity kantoaineella, joka siten on yhteydessä aktiiviaineeseen. Samon tärkkelyskapselit sisällytetään näihin. Tabletteja, pulvereita, tärkkelyskapseleita ja kapseleita voidaan käyttää kiinteinä annosmuotoina, jotka ovat sopivia suun kautta annettaviksi.

Nestemäisiin valmisteisiin kuuluvat liuokset, suspensiot ja emulsiot. Esimerkkeinä voidaan mainita vesi- tai vesipropyleeniglykoliliuokset ruoansulatuskanavan ulkopuoliseen injektointiin. Sellaiset liuokset valmistetaan siten, että ne soveltuvat biologisiin systeemeihin (isotonisuus, pH, jne.). Nestemäiset valmisteet voidaan myös saattaa liuosmuotoon polyetyleeniglykolin vesiliuoksessa. Vesiliuoksia, jotka sopivat suun kautta annettaviksi, voidaan valmistaa li-

uottamalla aktiivista aineosaa veteen ja lisäämällä sopivia väri-, maku-, stabilointi- ja paksunnosaineita niin haluttaessa. Vesisuspensioita, jotka sopivat suun kautta annettaviksi, voidaan valmistaa dispergoimalla hienojakoinen aktiivinen aineosa veteen viskoosin aineen kanssa, s., luonnon tai synteettiset kumit, hartsit, metyylliselluloosa, natriumkarboksimeyylliselluloosa, ja muut hyvin tunnetut suspendoituvat aineet.

Farmaseuttinen valmiste on edullisesti yksikköannosmuodossa. Sellaisessa muodossa valmiste on jaettu yksikköannoksiin, joissa on sopiva määrä aktiivista aineosaa. Yksikköannosmuoto voi olla pakattu valmiste, pakkaus, jossa on erillisiä valmistemääriä, esimerkiksi pakatut tabletit, kapselit ja pulverit purkeissa tai ampulleissa. Yksikköannos voi myös olla itse kapseli, tärkkelyskapseli tai tabletti tai se voi olla sopiva määrä mitä tahansa näistä pakkausmuodoista.

Aktiivisen aineosan määrää valmisteeseen yksikköannoksessa voidaan vaihdella tai säätää 1-100 mg kyseessä olevasta käyttösovellutuksesta ja aktiivisen aineosan tehosta riippuen.

Käytettynä terapeuttisina aineina bakteeri-infektioiden hoitamiseen, annetaan tämän keksinnön mukaisessa farmaseuttisessa menetelmässä käytettyjä yhdisteitä lähtöannoksina noin 3 mg - noin 40 mg kg:a kohti päivässä. On edullista käyttää päiväannosta noin 6 mg - noin 14 mg kg:a kohti. Annoksia voidaan kuitenkin vaihdella riippuen potilaan tarpeista, hoidettavan tilan vakavuudesta ja käytetystä yhdisteestä.

Sopivan annoksen määrääminen tiettyä tilannetta varten kuuluu alan tietämykseen. Yleisesti ottaen aloitetaan hoito pienemmillä annoksilla, jotka ovat pienempiä kuin yhdisteen optimiannos. Sen jälkeen annostusta lisätään värin erin, kunnes olosuhteisiin nähden optimiteho saavutetaan. Muka-

Esimerkki 3

1-syklopropyyli-6,8-difluori-1,4-dihydro-4-okso-7-(1-piperatsinyyli)-3-kinoliinikarboksyylihappo

Seokseen, jossa oli 1,00 g (3,53 mmoolia) 1-syklopropyyli-6,7,8-trifluori-1,4-dihydro-4-okso-3-kinoliinikarboksyylihappoa 10,0 ml:ssa asetonitriiliä ja 0,54 g (3,53 mmoolia) 1,8-diatsobisyklo[5.4.0]undek-7-eeniä, lisättiin 1,70 g (19,7 mmoolia) piperatsiinia. Seosta keitettiin palautusjäähdyttäen 1 tunti ja sekoitettiin sitten yli yön. Se konsentroitiin, liuotettiin ammoniumhydroksidiin ja suodatettiin. Suodos konsentroitiin sen jälkeen puoleen tilavuuteen ja suodatettiin, jolloin saatiin 0,67 g otsikkoyhdistettä, sul.p. >270°C.

Esimerkki 4

1-syklopropyyli-6,8-difluori-1,4-dihydro-7-(3-hydroksi-1-pyrrolidinyyli)-4-okso-3-kinoliinikarboksyylihappo

Seosta, jossa oli 2,1 g (7,8 mmoolia) 1-syklopropyyli-6,7,8-trifluori-1,4-dihydro-4-okso-3-kinoliinikarboksyylihappoa, 20 ml asetonitriiliä, 1,2 g (7,8 mmoolia) 1,8-diatsobisyklo[5.4.0]undek-7-eeniä ja 0,7 g (7,8 mmoolia) 3-hydroksipyrrolidiiniä, keitettiin palautusjäähdyttäen 2,5 tuntia. Reaktioseoksen annettiin jäähtyä ja sitä sekoitettiin huoneenlämmössä 48 tuntia. Muodostunut saostuma suodatettiin, pestiin dietyylieetterillä ja otettiin sitten isopropyylialkoholiin. Kiintoaines suodatettiin ja pestiin eetterillä kuivaksi, jolloin saatiin 2,0 g otsikkoyhdistettä, sul.p. 276-278°C.

mössä 48 tuntia. Muodostunut saostuma suodatettiin, pestiin dietyylieetterillä ja otettiin sitten isopropyylialkoholiin. Kiintoaines suodatettiin ja pestiin eetterillä kuivaksi, jolloin saatiin 2,0 g otsikkoyhdistettä, sul.p. 276-278°C.

Esimerkki 5

Seuraavia yhdisteitä valmistetaan saattamalla reagoimaan suurinpiirtein ekvimolaarinen määrä 1-syklopropyyli-6,7,8-trifluori-1,4-dihydro-4-okso-3-kinoliinikarboksyylihappoa (katso esimerkki L) ja kaavan I ryhmän Z mukaista haluttua amiinia tai suojattua amiinia, asetonitriilissä ja ekvimolaarinen määrä 1,8-diatsobisysklo[5.4.0]undek-7-eeniä, käyttämällä palautusjäähdyttäen 1 tunnin ajan, sitten sekoittamalla huoneenlämmössä yli yön, suodattamalla, pesemällä etyylieetterillä ja kuivaamalla:

1-syklopropyyli-6,8-difluori-1,4-dihydro-7-(4-metyyli)-1-piperatsinyyli)-4-okso-3-kinoliinikarboksyylihappo;
 1-syklopropyyli-6,8-difluori-1,4-dihydro-7-(4-morfolinyyli)-okso-3-kinoliinikarboksyylihappo;
 1-syklopropyyli-6,8-difluori-1,4-dihydro-4-okso-7-(4-tiomorfolinyyli)-3-kinoliinikarboksyylihappo;
 1-syklopropyyli-6,8-difluori-1,4-dihydro-4-okso-7-(1-pyrrolidinyyli)-3-kinoliinikarboksyylihappo;
 1-syklopropyyli-6,8-difluori-1,4-dihydro-4-okso-7-(1-piperidinyyli)-3-kinoliinikarboksyylihappo.

Esimerkki 6

Samalla tavalla kuin esimerkissä 3, valmistetaan seuraavia yhdisteitä 1-syklopropyyli-6-fluori-7-kloori-1,4-dihydro-4-okso-1,8-naftyridiini-3-karboksyylihaposta (katso esimerkki K) ja halutusta amiinista tai suojatusta amiinista:

1-syklopropyyli-1,4-dihydro-6-fluori-4-okso-7-(4-tiomorfolinyyli)-1,8-naftyridiini-3-karboksyylihappo, sul.p. 288-291°C.

1-syklopropyyli-1,4-dihydro-6-fluori-7-(4-morfolinyyli)-4-okso-1,8-naftyridiini-3-karboksyylihappo;

1-syklopropyyli-1,4-dihydro-6-fluori-4-okso-7-(1-pyrrolidinyyli)-1,8-naftyridiini-3-karboksyylihappo;

1-syklopropyyli-1,4-dihydro-6-fluori-4-okso-7-(1-piperidinyyli)-1,8-naftyridiini-3-karboksyylihappo; ja

1-syklopropyyli-1,4-dihydro-6-fluori-7-(1-homopiperidinyyli)-4-okso-1,8-naftyridiini-3-karboksyylihappo.

Välituotteiden valmistusesimerkit

Esimerkki A

4-[6-(syklopropyyliamino)-3-nitro-2-pyridinyyli]-1-piperatsiinikarboksyylihappo, etyyliesteri

Liuosta, jossa oli 126,0 g (0,4 moolia) 4-(6-kloori-3-nitro-2-pyridinyyli)-1-piperatsiinikarboksyylihapon, etyyliesteriä (valmistettu kuten on kuvattu EP-patenttijulkaisussa n:o 9425), 76,1 g (0,5 moolia) 1,8-diatsabisyklo[5.4.0]undek-7-eeniä (DBU), 28,6 g (0,5 moolia) syklopropyyliamiinia ja 500 ml absoluuttista etanolia, sekoitettiin huoneenlämmössä 48 tuntia. Liuosta keitettiin sitten palautusjäähdyttäen 4 tuntia ja konsentroitiin tyhjössä. Jäännös jaettiin kloroformiin ja veteen. Kloroformikerros kuivattiin magnesiumsulfaatin päällä ja konsentroitiin tyhjössä. Jäännös hierrettiin eetterin kanssa, jolloin saatiin 64,0 g otsikkoyhdistettä, sul.p. 100-103°C.

Esimerkki B4-[6-asetyyლისyklopropyyliamino)-3-nitro-2-pyridinyyli]-1-piperatsiinikarboksyylihappo, etyyliesteri

Liuosta, jossa oli 64,0 g (0,19 moolia) 4-[6-(syklopropyyliamino)-3-nitro-2-pyridinyyli]-1-piperatsiini-karboksyylihappon etyyliesteriä, 115 ml asetanhydridiä ja 115 ml etikkahappoa kuumennettiin höyryhauteella 36 tuntia. Liuottimet poistettiin tyhjössä, jäännös hierrettiin etanolin ja toluenin seoksen kanssa, joka myös haihdutettiin tyhjössä, jolloin saatiin 68,3 g otsikkoyhdistettä, sul.p. 90-93 °C.

Esimerkki C4-[6-(asetyyლისyklopropyyliamino)-3-amino-2-pyridinyyli]-1-piperatsiinikarboksyylihappo, etyyliesteri

Seosta, jossa oli 17,0 g (45 mmoolia) 4-[6-(asetyyლისyklopropyyliamino)-3-nitro-2-pyridinyyli]-1-piperatsiini-karboksyylihappon etyyliesteriä, 1,5 g Raney-nikkeliä ja 180 ml absoluuttista etanolia ravisteltiin vetyatmosfäärissä n. 3,5:n baarin (50 psi) paineessa ja huone^{en}lämmössä n. 24 tuntia. Katalysaattori poistettiin suodattamalla Celiten läpi ja liuotin poistettiin tyhjössä, jolloin saatiin 15,2 g otsikkoyhdistettä, sul.p. 149-150 °C.

Esimerkki D2-[4-(etoksikarbonyyli)-1-piperatsinyyli]-6-(asetyyლისyklopropyyliamino)-3-pyridiinidiatsonium-tetrafluoriboraatti

Liuos, jossa oli 20,8 g (60 mmoolia) 4-[6-(asetyyლისyklopropyyliamino)-3-amino-2-pyridinyyli]-1-piperatsiinikarboksyylihappon etyyliesteriä, 44 ml etanolia ja 27 ml 48 %

tetrafluoriboorihappoa jäähdytettiin 0 °C:seen ja käsiteltiin tipoittain liuoksella, jossa oli 4,56 g (66 mmoolia) natriumnitriittiä 8 ml:ssa vettä typpi-atmosfäärissä, pitäen samalla lämpötilan 0-5 °C:ssa. Kun lisäys oli suoritettu, reaktioseosta sekoitettiin 0-5 °C:ssa tunnin ajan ja käsiteltiin 150 ml:lla vedetöntä eetteriä, pitäen samalla lämpötilan alle 10 °C:ssa. Kiinteä aines poistettiin suodattamalla, sakka pestiin etanoli/eetterillä (1:1), eetterillä ja kuivattiin tyhjiössä, jolloin saatiin 24,5 g otsikkoyhdistettä, sul.p. 100-105 °C (haj.).

Esimerkki E

4-[6-(asetyyliisyklopropyyliamino)-3-fluori-2-pyridinyyli]-1-piperatsiinikarboksyylihappo, etyyliesteri

800 ml:aan palautusjäähdyttäen keitettyä tolueenia lisättiin erinä, kiinteänä, 46,2 g (0,1 moolia) 2-[4-(etoksikarbonyyli)-1-piperatsinyyli]-6-(asetyyliisyklopropyyliamino)-3-pyridiinidiatsonium-tetrafluoriboraattia. Kun lisäys oli suoritettu, reaktioseosta keitettiin palautusjäähdyttäen 10 minuuttia ja tolueeni dekantoitiin liukene mattomasta saostumasta. Tolueeni haihdutettiin tyhjiössä ja jäännös jaettiin kloroformiin ja veteen. Kloroformikerros pestiin 5-%:sella vesipitoisella natriumbikarbonaatilla, vedellä, kuivattiin magnesiumsulfaatin päällä ja haihdutettiin tyhjiössä, jolloin saatiin 13,7 g otsikkoyhdistettä viskoosina öljynä. Vielä 10,2 g voitiin saada jakamalla alkuperäinen tolueenin dekantoinnin jälkeen saatu sakka kloroformiin ja veteen. Orgaaninen kerros pestiin 5-%:sella natriumbikarbonaatilla, kuivattiin magnesiumsulfaatin päällä, haihdutettiin tyhjiössä ja jäännös kromatografoitiin piihappogeelillä eluoiden kloroformi/etyyliasetaatilla (6:4). Tämä fraktio oli myös viskoosi öljy, joka ei kiteytynyt seisotettaessa. Molemmat fraktiot olivat riittävän puhtaita käytettäväksi seuraavissa vaiheissa.

Esimerkki F4-[6-(syklopropyyliamino)-3-fluori-2-pyridinyyli]-1-piperatsiinikarboksyylimahppo, etyyliesteri

Liuosta, jossa oli 21,9 g (63 mmoolia) 4-[6-(asetyyli-syklopropyyliamino)-3-fluori-2-pyridinyyli]-1-piperatsiinikarboksyylimahpon etyyliesteriä, 170 ml 15-%:sta kloorivetyhappoa ja 235 ml metanolia, keitettiin palautusjähdyttären tunnin ajan ja sekoitettiin huoneenlämmössä 18 tuntia. Metanoli poistettiin tyhjössä ja vesipitoinen mahpo tehtiin emäksiseksi 1,0 N natriumhydroksidilla pH-arvoon 10,5. Seos uutettiin kloroformilla, kloroformikeros pestiin vedellä, kuivattiin magnesiumsulfaatin päällä ja haihdutettiin tyhjössä, jolloin saatiin 17,6 g otsikkoyhdistettä, sul.p. 68-70 °C.

Esimerkki G

Reittiä A varten

[[Syklopropyyli[6-[4-(etoksikarbonyyli)-1-piperatsinyyli]-5-fluori-2-pyridinyyli]amino]metyleeni]propanidihappo, dietyyliesteri

Liuosta, jossa oli 3,8 g (12,3 mmoolia) 4-[6-(syklopropyyliamino)-3-fluori-2-pyridinyyli]-1-piperatsiinikarboksyylimahpon, etyyliesteriä, 2,7 g (12,3 mmoolia) dietyyli(etoksimetyleeni)malonaattia ja 50 ml ksyleeniä keitettiin palautusjähdyttären 24 tuntia. Liuotin poistettiin tyhjössä ja jäännös kromatografoitiin piihappogeelillä kloroformi/etyyliasetaatissa (80/20), jolloin saatiin 2,3 g otsikkoyhdistettä viskoosina öljynä, jota käytettiin ilman enempää puhdistamista.

Esimerkki H

Reittiä A varten

Etyyli-1-syklopropyyli-6-fluori-1,4-dihydro-4-okso-7-[4-(etoksikarbonyyli)-1-piperatsinyyli]-1,8-naftyridiini-3-karboksylaatti

Liuosta, jossa oli 2,3 g (4,8 mmoolia) [[syklopropyyli-[6-[4-(etoksikarbonyyli)-1-piperatsinyyli]-5-fluori-2-pyridinyyli]amino]metyleeni]propanidihapon dietyyliesteriä 15 ml:ssa etikkahappoanhydridiä, käsiteltiin tipoittain 5 ml:lla 98-%:sta rikkihappoa pitäen lämpötilan 55-60 °C:ssa. Kun lisäys oli suoritettu, reaktioseosta sekoitettiin tunnin ajan ja kaadettiin 50 g:n päälle jätettä. Vesipitoinen suspensio uutettiin kloroformilla, kloroformikeros pestiin vedellä, kuivattiin magnesiumsulfaatin päällä, suodatettiin ja haihdutettiin tyhjiössä. Jäännös hierrettiin useiden etanoli/tolueenierien kanssa, jotka myös poistettiin tyhjiössä, jolloin saatiin 0,4 g otsikkoyhdistettä, sul.p. 184-186 °C. Vielä 0,5 g tuotetta voitiin saada konsentroimalla alkuperäinen vesipitoinen fraktio, sul.p. 184-186 °C.

Esimerkki I

Reittiä B varten

4-[6-[syklopropyyli(2,2-dimetyyli-4,6-diokso-1,3-dioksaani-5-ylidiini)amino]-3-fluori-2-pyridinyyli]-1-piperatsiinikarboksyylihappo, etyyliesteri

Liuosta, jossa oli 17,6 g (57 mmoolia) 4-[6-(syklopropyyliamino)-3-fluori-2-pyridinyyli]-1-piperatsiinikarbok-

syylihapon etyyliesteriä, 11,6 g (63 mmoolia) 5-(metoksi-metyleen)-2,2-dimetyyli-1,3-dioksaani-4,6-dionia ja 250 ml metanolia, sekoitettiin huoneenlämmössä neljän tunnin ajan. Kiinteä aine poistettiin suodattamalla, pestiin metanolilla, eetterillä ja kuivattiin tyhjössä, jolloin saatiin otsikkoyhdiste, sul.p. 177-178 °C.

Esimerkki J

Reittiä B varten

1-syklopropyyli-6-fluori-1,4-dihydro-4-okso-7-[4-etoksi-karbonyyli]-1-piperatsinyyli]-3-karboksyylimahppo

Liuosta, jossa oli 17,0 g (37,0 mmoolia) 4-[6-[syklopropyyli-(2,2-dimetyyli-4,6-diokso-1,3-dioksaani-5-ylideeni)-amino]-3-fluori-2-pyridinyyli]-1-piperatsiinikarboksyylimahpon etyyliesteriä 125 ml:ssa asetanihydriä, käsiteltiin tipoitain 35 ml:lla 98-%:sta rikkihappoa pitäen lämpötilan 50-60 °C:ssa. Kun lisäys oli suoritettu, reaktioseosta sekoitettiin kaksi tuntia ja kaadettiin 600 g:n päälle jäätä. Seosta sekoitettiin tunnin ajan ja muodostunut sakka poistettiin suodattamalla, pestiin vedellä ja kuivattiin tyhjössä, jolloin saatiin 10,2 g otsikkoyhdistettä, sul.p. 277-279 °C.

Esimerkki K

1-syklopropyyli-6-fluori-1,4-dihydro-7-hydroksi-4-okso-1,8-naftyridiini-3-karboksyylimahppo

Liuokseen, jossa oli 2 ml 70-%:sta typpihappoa 10 ml:ssa 98-%:sta rikkihappoa, lisättiin erinä 1,0 g (3,0 mmoolia) 1-syklopropyyli-6-fluori-1,4-dihydro-4-okso-7-(1-piperatsinyyli)-1,8-naftyridiini-3-karboksyylimahppoa, pitäen lämpötilan 25-30 °C:ssa. Saatua liuosta sekoitettiin

huoneenlämmössä 18 tuntia ja kaadettiin 40 g:n päälle jäätä. Seosta sekoitettiin huoneenlämmössä 24 tuntia, konsentroitiin tyhjössä ja suodatettiin lasikuitutyynyn läpi. Suodos hapotetaan pH-arvoon 3,5 6,0 M kloorivetyhapolla, muodostunut sakka poistettiin suodattamalla, pestiin vedellä ja sitten eetterillä ja kuivattiin tyhjössä, jolloin saatiin 0,23 g otsikkoyhdistettä, sul.p. 325-327 °C.

7-kloori-1-syklopropyyli-6-fluori-1,4-dihydro-4-okso-1,8-naftyridiini-3-karboksyylihappo

Suspensiota, jossa oli 0,19 g (0,72 mmoolia) 1-syklopropyyli-6-fluori-1,4-dihydro-7-hydroksi-4-okso-1,8-naftyridiini-3-karboksyylihappoa 2 ml:ssa fosforioksidikloridia, kuumennettiin palautusjäähdyttäen $\frac{1}{2}$ tuntia. Näin saatu liuos jäähdytettiin huoneenlämpöön ja liuotin poistettiin tyhjössä. Jäännös trituroitiin jääveden kanssa ja muodostunut kiintoaine poistettiin suodattamalla, pestiin vedellä, sitten eetterillä ja kuivattiin tyhjössä, jolloin saatiin 0,11 g otsikkoyhdistettä, sul.p. 209-212 °C.

Esimerkki L

1-syklopropyyli-6,7,8-trifluori-1,4-dihydro-4-okso-3-kino-liinikarboksyylihappo

2,3,4,5-tetrafluori- β -okso-bentseenipropaanihappo, etyyliesteri

30,0 g:aan (155 mmoolia) 2,3,4,5-tetrafluoribentsoehappoa 75 ml:ssa dikloorimetaania lisättiin 14,8 ml (1,1 ekvivalenttia) oksalyylikloridia. Seosta käsiteltiin sitten kolmella tipalla kuivaa N,N-dimetyyliformamidia ja voimakkaasti reagoivaa seosta sekoitettiin huoneenlämmössä yli yön. Seos konsentroitiin sitten öljyksi, otettiin toluee-

niin ja konsentroitin uudelleen, jolloin saatiin 2,3,4,5-tetrafluoribentsoylikloridia, jota käytettiin seuraavassa vaiheessa.

40,92 g:aan (310 mmoolia) malonihappo-puolietyyliesteriä 700 ml:ssa kuivaa tetrahydrofuraania -35 °C:ssa lisättiin virtana n-butyylilitiumia kunnes yksi ekvivalentti oli käytetty. Seosta pidettiin -15 - -30 °C:ssa lisäyksen aikana, lämmitettiin sitten -5 °C:seen käsitellen 10 mg:lla bipyridyyliä. Loppu n-butyylilitiumia lisättiin tässä lämpötilassa kunnes indikaattorin väri muuttui vaaleanpunaiseksi. Kokonaisuudessaan 282 ml 2,2 N n-butyylilitiumia lisättiin. Seos jäähdytettiin uudelleen -78 °C:seen ja lisättiin liuos, jossa oli 2,3,4,5-tetrafluoribentsoylikloridia 100 ml:ssa kuivaa tetrahydrofuraania, pitäen lämpötilan vakiona. Reaktioseosta sekoitettiin 45 minuuttia happokloridilisäyksen jälkeen. Se lämmitettiin -35 °C:seen ja kaadettiin 155 ml:aan 2 N kloorivetyhappoa. Tähän seokseen lisättiin yksi litra vettä ja 1,5 litraa dikloorimetaania. Vesifaasi erotettiin ja uutettiin vielä 1,5 litralla dikloorimetaania. Yhdistetyt orgaaniset faasit pestiin 50-%sti kyllästetyllä natriumbikarbonaatilla ja sitten 1 N kloorivetyhapolla. Dikloorimetaani kuivatettiin (magnesiumsulfaatti) ja konsentroititiin kiinteäksi aineeksi, joka hierrettiin kylmän pentaanin kanssa, jolloin saatiin 37,8 g 2,3,4,5-tetrafluori- β -okso-bentseenipropaanihapon etyyliesteriä, sul.p. 63-65 °C.

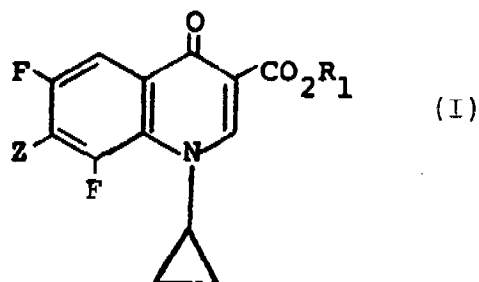
1-syklopropyyli-6,7,8-trifluori-1,4-dihydro-4-okso-3-kinoliinikarboksyylihappo

17,6 g:aan (66,6 mmoolia) 2,3,4,5-tetrafluori- β -okso-bentseenipropaanihappoa lisättiin 14,6 g (~1,5 ekvivalenttia) trietyyliortoformaattia ja 16,19 g (2,38 ekvivalenttia) asetanhidridiä. Seosta keitettiin palautusjäähdyttäen

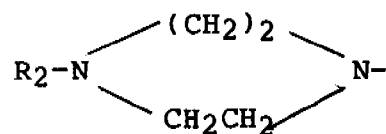
kaksi tuntia 120 °C:ssa ja jäähdytettiin sitten 80 °C:seen ja konsentroitiin tyhjössä. Seos laimennettiin t-butanolilla, jäähdytettiin 10 °C:seen ja siihen lisättiin 3,8 g (1,05 ekvivalenttia) syklopropyyliamiinia 120 ml:ssa t-butanolia. Seosta sekoitettiin 20 °C:ssa 30 minuuttia ja lämmitettiin sitten 50 °C:seen yli yön. Tässä lämpötilassa lisättiin 7,5 g kalium-t-butoksidia 50 ml:ssa t-butanolia ja seosta sekoitettiin neljän tunnin ajan. Se suodatettiin ja kiinteät aineet liuotettiin 250 ml:aan kuumaa etikkahappoa ja lisättiin 200 ml 3 N kloorivetyhappoa erissä neljän tunnin aikana 100 °C:ssa. Seos jäähdytettiin ja kiinteät aineet kerättiin, jolloin saatiin 15,44 g (82 %) 1-syklopropyyli-6,7,8-trifluori-1,4-dihydro-4-okso-3-kinoliinikarboksyylihappoa, sul. p. 226-228°C.

Patenttivaatimukset:

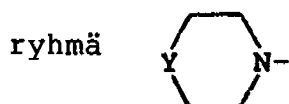
1. Menetelmä antibakteeristen 7-asemassa substituoitujen 1-syklopropyyli-6,8-difluori-1,4-dihydro-4-okso-3-kinoliini-karboksyylihappojen valmistamiseksi, joilla on yleinen kaava I



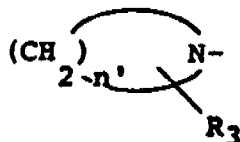
jossa kaavassa Z on ryhmä, jonka kaava on



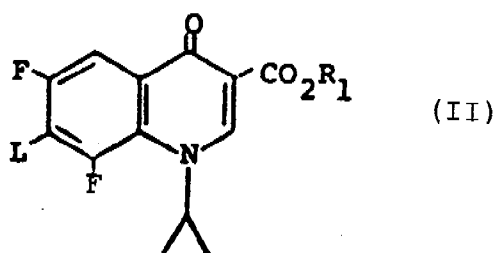
jossa R₂ on vety tai alempialkyyli,



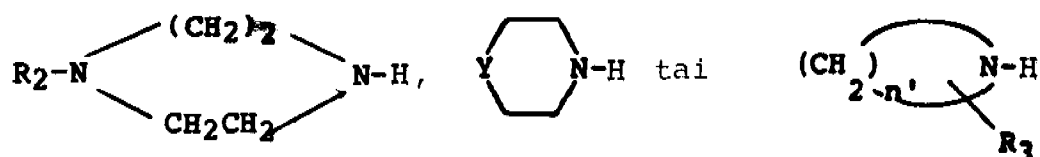
jossa Y on O tai S, tai ryhmä



jossa n' on 4-5 ja R³ on vety tai hydroksyyli; ja R₁ on vety tai alempialkyyli, tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän happoadditio- tai emässuolan valmistamiseksi, t u n n e t - t u siitä, että kaavan II



mukainen yhdiste, jossa kaavassa L on fluori tai kloori, saatetaan reagoimaan ryhmää Z vastaavan amiinin kanssa, jolla on kaava



joissa R_2 , R_3 , Y ja n' tarkoittavat samaa kuin edellä, ja haluttaessa muutetaan saatu tuote sen farmaseuttisesti hyväksyttäväksi happoadditio- tai emässuolaksi.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnetaan siitä, että valmistetaan 1-syklopropyyli-6,8-difluori-1,4-dihydro-4-okso-7-(1-piperatsinyyli)-3-kinoliinikarboksyylihappo.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnetaan siitä, että valmistetaan 1-syklopropyyli-6,8-difluori-1,4-dihydro-4-okso-7-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)-3-kinoliinikarboksyylihappo.

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansöknings

822 442 (070 215/56)
844 833 (070 215/16)

Hakemus-, kuulutus- ja patenttijulkaisuja: - Ansökningspublikationer,
utläggnings- och patentskrifter:

FI _____

CH _____

DE -K- 3318145 (070 401/04)

DK _____

FR _____

GB -H- 2057 440 (070 215/56)

NO _____

SE _____

US _____

Merkitse hakemusjulkaisun (esim. saksal. Offenlegungsschrift) numeron eteen H ja vastaavasti kuulutus- ja patenttijulkaisun numeron eteen K ja P.

EP

WO

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

Eino S. S. S.

Allekirjoitus