



MINISTERO DELLO SVILUPPO ECONOMICO
DIREZIONE GENERALE PER LA TUTELA DELLA PROPRIETÀ INDUSTRIALE
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI

UTBM

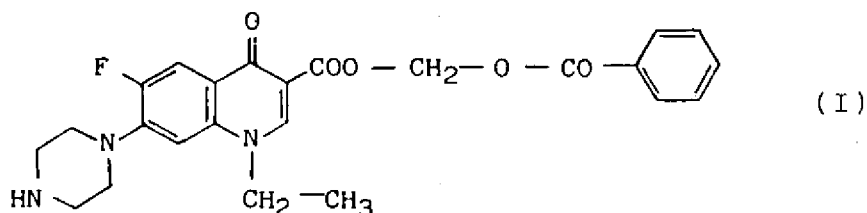
DOMANDA NUMERO	101983900001974
Data Deposito	10/11/1983
Data Pubblicazione	10/05/1985

Titolo

"NUOVO CHEMIOTERAPICO AD AZIONE PROTRATTA"

DESCRIZIONE DELL'INVENZIONE

La presente invenzione ha per oggetto un nuovo derivato dell'acido 1-etil-6-fluoro-7-(1-piperazinil)-4-oxo-1,4-diidro-chinolin-3-carbossilico, più precisamente il suo estere benzoilossimetilico di formula (I)



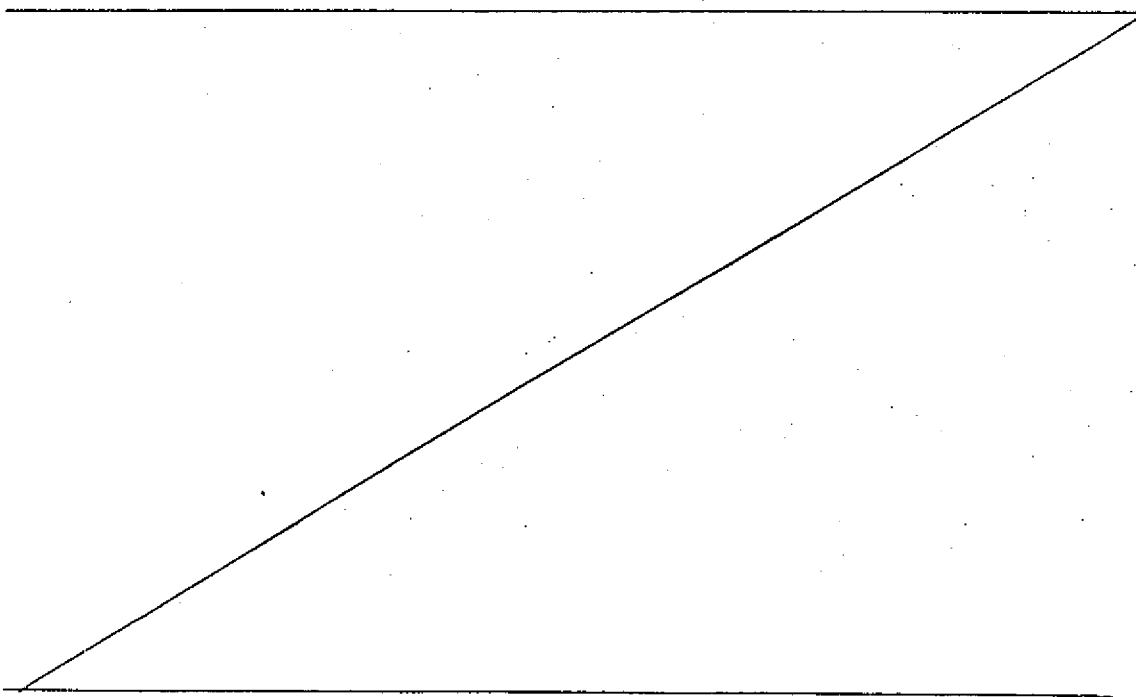
L'invenzione riguarda inoltre composizioni farmaceutiche contenenti il composto di formula I come principio attivo e un procedimento per la sua preparazione. L'acido 1-etil-6-fluoro-7-(1-piperazinil)-4-oxo-1,4-diidro-chinolin-3-carbossilico, noto anche con il nome di norfloxacin, è un antibatterico impiegato in particolare in medicina umana nel trattamento di infezioni delle vie urinarie.

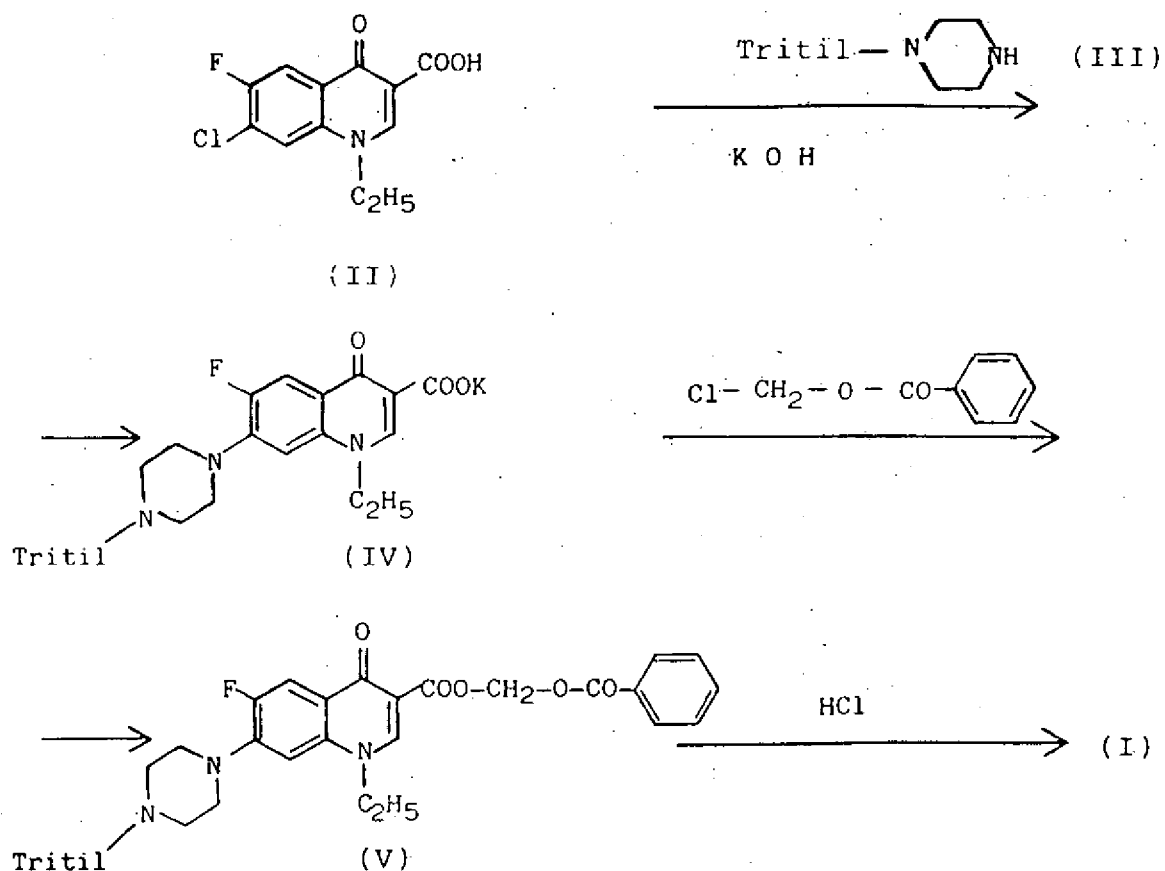
Le proprietà farmacocinetiche della norfloxacin sono caratterizzate tuttavia da un assorbimento gastro-intestinale che varia con l'assunzione di cibo e da concentrazioni sieriche relativamente basse, dovute ad una rapida distribuzione ai compartimenti periferici ed all'elevata eliminazione renale, con un'emivita serica pari a circa 3 ore in soggetti sani.

In complesso, quindi, la norfloxacin non gode di una buona biodisponibilità.

Si è invece sorprendentemente trovato che il composto oggetto dell'invenzione, d'ora in poi denominato per brevità anche con la sigla PU 195, presenta, rispetto alla norfloxacin, dei considerevoli vantaggi di ordine farmacocinetico, quali una miglior biodisponibilità, con un picco superiore dei livelli serici medi di farmaco e con una emivita serica sensibilmente aumentata.

PU 195 è preparato a partire dall'acido 6-fluoro-7-cloro-1-etil-4-oxo-1,4-diidro-chinolin-3-carbossilico (II), per reazione con N-monotritilpiperazina (III), successiva esterificazione del sale potassico dell'acido 6-fluoro-1-etil-4-oxo-7-(4-tritil-piperazino)-1,4-diidro-chinolin-3-carbossilico (IV) con benzoato di clorometile e detritilazione finale in ambiente acido, secondo il seguente schema:





Il seguente esempio illustra ulteriormente il procedimento secondo l'invenzione, senza tuttavia limitarla. Così, ad esempio, possono essere impiegati altri solventi opportuni, reagenti, tempi e temperature di reazione senza per questo uscire dall'ambito dell'invenzione.

ESEMPIO

a) Preparazione del monotrifenilmetil derivato della piperazina (III)

A 150 ml di cloroformio anidro, contenente 8,2 g di piperazina anidra (95,6 mmoli) si aggiungono 12,71 g di tri-fenilmetilcloruro (45,6 mmoli), progressivamente.

Le aggiunte vengono fatte ogni 20' circa, sotto agitazio

- ne, a temperatura ambiente. Con il procedere della reazione, si osserva la formazione di un precipitato bianco, costituito dal cloridrato di piperazina. Al termine delle aggiunte la soluzione viene lasciata agitare per mezz'ora, e quindi si procede alla separazione del cloridrato di piperazina per filtrazione.

La soluzione viene lavata con H_2O + trietilammina (2·100 ml) e poi con sola H_2O (2·100 ml). Dopo essiccamento su Na_2SO_4 , si filtra e si concentra la fase cloroformica a secchezza in evaporatore rotante.

Resa = 14,30 g (95%).

Il prodotto è bianco cristallino (p.f. = 168° - $172^{\circ}C$).

La struttura del prodotto viene confermata per spettroscopia I.R. E' solubile in solventi clorurati, in benzene ed in toluene. Non è solubile in H_2O , alcoli, diossano, formamide, etere, n-eptano.

Analisi elementare:

calc. % C = 84,11; H = 7,37; N = 8,53;

trov. % C = 83,90; H = 7,45; N = 8,37.

b) Preparazione di 6-fluoro-1-etil-4-oxo-7-(4-tritil-piperazino)-1,4-diidro-chinolin-3-carbossilato di potassio (IV)

30 Grammi (0,1 Moli) di acido 6-fluoro-7-cloro-1-etil-4-oxo-1,4-diidro-chinolin-3-carbossilico (II), 36 g (0,11 moli) di monotritilpiperazina (III) e 300 ml di piridina anidra vengono scaldati a riflusso per 12 ore. Si distilla la

- piridina a pressione ridotta e si tratta il residuo con 500 ml di metanolo saturo di KOH.

Si filtra il precipitato alla pompa, lo si sospende in metanolo anidro e lo si rifiltra lavandolo sul filtro con isopropanolo.

Si ottengono in tal modo 53 g di sale potassico (85%) che viene essiccato in stufa sotto vuoto mantenendolo a 120°C per 4-5 ore.

Il prodotto, puro in T.L.C., viene utilizzato direttamente nel passaggio successivo.

c) Preparazione di 6-fluoro-1-etil-4-oxo-7-(4-tritil-piperazino)-1,4-diidro-chinolin-3-carbossilato di benzilossimetile (V)

6,6 Grammi di sale potassico (IV) vengono sospesi in 50 ml di acetone anidro e trattati con 25,5 g di benzoato di clorometile. La miscela di reazione viene agitata meccanicamente e scaldata a riflusso per 2 ore, si raffredda, si filtra l'abbondante precipitato che viene lavato con acqua distillata e cristallizzato con isopropanolo. Si ottiene una polvere microcristallina color crema.

Resa: 65%. Il prodotto, puro in T.L.C., viene utilizzato direttamente nel passaggio successivo.

d) Preparazione di 6-fluoro-1-etil-4-oxo-7-(1-piperazinil)-1,4-diidro-chinolin-3-carbossilato di benzoilossimetile (I)

3 Grammi di tritil derivato (V) preparato secondo la meto

- dica descritta nel passaggio precedente vengono sciolti in 15 ml di diossano; si aggiungono sotto agitazione 5 ml di HCl 2N e si agita a temperatura ambiente per 2 ore. Si aggiunge acqua (20 ml), si filtra il trifenil carbonato precipitato e si porta il filtrato a pH 8 con bicarbonato di sodio.

Si forma così un precipitato bianco crema che viene filtrato e cristallizzato da etanolo/acqua 50:50. Resa: 69%. P.f. = 172°-173°C.

SPETTRO N.M.R. (registrato in CDCl_3 , riferimento interno TMS, i valori degli spostamenti chimici dei protoni sono espressi in δ):

- 1,47 (3H, tripletto, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$);
- 3,1 (8H, singoletto, piperazina);
- 4,20 (2H, quartetto, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$);
- 6,10 (2H, singoletto, $\text{CO-CH}_2\text{-O}$);
- 6,70 (1H, doppietto, H_8);
- 7,2-8,2 (5H, multipletto, H_5 e benzoile);
- 9,5 (1H, singoletto, H_2).

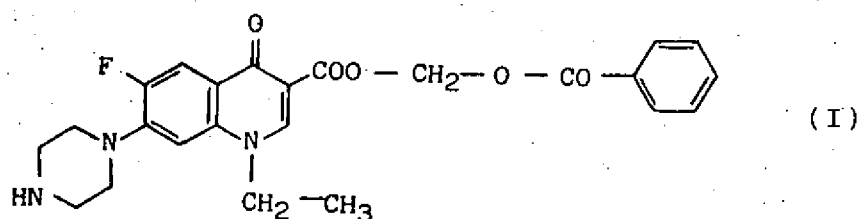
La presente invenzione si riferisce anche a tutti gli aspetti industrialmente applicabili connessi all'impiego del composto dell'invenzione come agente terapeutico. Un aspetto essenziale dell'invenzione è pertanto costituito da composizioni farmaceutiche atte alla somministrazione orale contenenti, come principio attivo, quantità predeter-

- minate e terapeuticamente efficaci di PU 195 oltre che eventuali eccipienti di impiego convenzionale in tecnica farmaceutica, sotto forma di compresse, confetti, capsule, sciroppi, granulati ecc.

Tali formulazioni conterranno normalmente da 50 a 600 mg di principio attivo e saranno somministrate da 2 a 4 volte al giorno.

RIVENDICAZIONI

1. Benzoillossimetil estere dell'acido 1-etil-6-fluoro-7-(1-piperazinil)-4-oxo-1,4-diidro-chinolin-3-carbossilico



2. Procedimento per la preparazione del composto della rivendicazione 1 comprendente gli stadi di
 - a) far reagire l'acido 6-fluoro-7-cloro-1-etil-4-oxo-1,4-diidro-chinolin-3-carbossilico con N-tritilpiperazina in presenza di accettori di acidità e trattare il prodotto ottenuto con soluzione alcolica o idroalcolica di idrossido di potassio;
 - b) far reagire il sale di potassio dell'acido 6-fluoro-1-etil-4-oxo-7-(4-tritil-piperazino)-1,4-diidro-chinolin-3-carbossilico con benzoato di clorometile in solventi iner-

ti anidri;

c) rimuovere il gruppo N-tritilico dell'estere benzilossimetilico dell'acido 6-fluoro-1-etil-4-oxo-7-(4-tritil-piperazino)-1,4-diidro-chinolin-3-carbossilico in ambiente acido.

3. Composizioni farmaceutiche ad attività antibatterica contenenti come principio attivo il composto della rivendicazione 1.

4. Composizioni farmaceutiche secondo la rivendicazione 3 caratterizzate dal fatto che contengono da 50 a 600 mg del composto della rivendicazione 1 come principio attivo.

5. Composizioni farmaceutiche secondo le rivendicazioni 3 o 4 sotto forma di capsule, compresse, confetti, sciroppi, granulati.

Milano, 10 novembre 1983

Il Mandatario
(Rag. Mauro Bracco)
dello Studio Consulenza Brevettuale s.r.l.

