



[B] (11) **KUULUTUSJULKAISU**
UTLÄGGNINGSSKRIFT 78292

C (45) Patentti myönnetty
Patenttihallitus 10.07.1989
(51) Kv.lk./Int.Cl.⁴ C 07 D 215/56, 471/04
// C 07 D 295/04

SUOMI-FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(21) Patentihakemus - Patentansöknings	822066
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag	10.06.82
(23) Alkuperäisyys - Giltighetsdag	10.06.82
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	12.12.82
(44) Nähtäväsipanon ja kuul.julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	31.03.89
(86) Kv. hakemus - Int. ansökan	
(32)(33)(31) Pyydetty etuoikeus - Begärd prioritet	11.06.81
24.12.81 USA(US) 272601, 334182	
Toteennäytetty - Styrkt	

(71) Warner-Lambert Company, 201 Tabor Road, Morris Plains, New Jersey, USA(US)

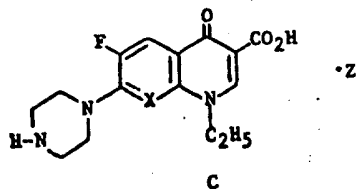
(72) Thomas Frederick Mich, Ann Arbor, Michigan, USA(US)

(74) Oy Jalo Ant-Wuorinen Ab

(54) Menetelmä antimikrobisten naftyridiini- ja kinoliiniyhdisteiden suolojen valmistamiseksi - Förfarande för framställning av salter av antimikroba naftyridin- och kinolin-föreningar

(57) Tiivistelmä

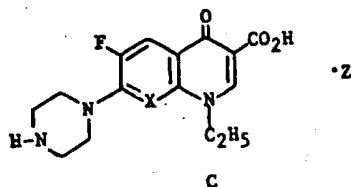
Keksinnön kohteena ovat uudet antimikrobiset naftyridiini- ja kinoliiniyhdisteiden suolat joiden kaava on



jossa X on radikaali N tai CH, ja Z on galakturoni-, asparagiini-, glukoni- tai glutamiinihappo, menetelmä näiden yhdisteiden valmistamiseksi sekä yhdisteitä sisältävät farmaseuttiset valmisteet, erityisesti parenteraaliseen käyttöön.

(57) Sammandrag

Uppfinningen avser nya antimikroba naftyridin- och kinolin-föreningar med formeln



i vilken X är radikalen N eller CH, och Z är galakturon-, asparagin-, glukon- eller glutaminsyra, förfarande för framställning av dessa föreningar samt dessa föreningar innehållande farmaceutiska preparat, speciellt för parenteral användning.

Menetelmä antimikrobisten naftyridiini- ja kinoliiniyhdisteiden suolojen valmistamiseksi - Förfarande för framställning av salter av antimikroba naftyridin- och kinolinföreningar

Lääkkeitä annetaan ihmisille sopivimmin oraalisesti.

5 Siten valmistetaan tavallisimmin stabiileja oraalisia annosmuotoja, kuten tabletteja, kapseleita ja oraalisia nesteitä. Näissä oraalisisissa annosmuodoissa lääkkeeseen sisältyvän aktiivisen ainesosan liukenevuus ei yleensä ole ongelma, koska imeytymistä helpottaa aineen pidentynyt oloaika
10 ruoansulatuskanavassa ja yleiset ruoansulatusprosessit. Huonosti liukenevat aineet imeytyvät tietenkin vain hitaasti annettaessa niitä oraalisesti ja osa annoksesta voi erittyä, jolloin se ei saa aikaan täyttä toivottavaa lääketieteellistä tehoa. Tästä syystä on käytettävä menetelmiä tällaisen aineen liukenemisen parantamiseksi tehokkaan oraalisen annosmuodon valmistamiseksi. Eräs tällainen aikaisemmin
15 tunnettu menetelmä on lääkkeen liukenevan suolan valmistus.

Useissa tapauksissa oraalinen antotapa ei ole käyttökelpoinen tai sitä ei voida suositella. Esimerkiksi hoidettaessa mikrobisia tulehduksia ihmisissä pidetään usein parempana parenteraalista antomuotoa tai se voi itse asiassa olla välttämätön.
20

Tietyn antimikrobisen aineen korkean veritason aikaansaamiseksi nopeasti, käytetään siten usein laskimonsisäistä antotapaa. Hidasta laskimonsisäistä infuusiota voidaan
25 käyttää myös tietyn veritason ylläpitämiseksi pitkän aikajakson ajan. Lihaksen- ja laskimonsisäisiä injektioita voidaan myös käyttää hoidettaessa pediatria, heikkoa tai tietotonta potilasta.

30 Aktiivisen yhdisteen ominaisuudet, jotka tarvitaan stabiilin parenteraalisen annosmuodon valmistamiseksi tai sellaisen stabiilin annosmuodon valmistamiseksi, joka voidaan muuttaa parenteraaliseksi annosmuodoksi juuri ennen käyttöä, ovat erilaisia kuin oraaliselle annosmuodolle asetetut vaatimukset, joka sisältää saman aktiivisen ainesosan.
35

Siten parenteraalista valmistusta varten aktiivisella ainesosalla itsellään on oltava johdannainen tai sen on oltava muunnettavissa johdannaiseksi (esim. suolaksi), jolla on ainakin seuraavat ominaisuudet:

- 5 a) suuri liukenevuus veteen pH-arvossa, joka on yhteensopiva veren ja lihaskudoksen kanssa ja joka ei ole vahingollinen solurakenteelle, mieluummin pH-arvoissa 4 - 8;
- b) stabiliteetti liuoksessa, mieluummin huoneen
10 lämpötilassa ja ilman läsnäollessa;
- c) johdannainen on muodostettu aineen (s.o. hapon tai emäksen) kanssa, joka on suhteellisen eittoksinen ja lääkkeiden valvontaviranomaisten hyväksymä;
- 15 d) johdannaisen muodostavan aineen tulisi olla suhteellisen halpa;
- e) johdannaisen tulisi olla helposti muodostettavissa ja lyofilisoitavissa stabiiliin muotoon; ja
- 20 f) johdannaisen tulisi sopia yhteen parenteraalisten vakioliuosten kanssa ja olla riittävän liukeneva niihin tarkoituksenmukaista antotapaa varten.

Viime aikoina on esitetty kaksi uutta antimikrobista
25 ainetta. Siten 1-etyyli-6-fluori-1,4-dihydro-4-okso-7-(1-piperatsinyyli)-3-kinoliinikarboksyylihapon (A) antimikrobisia ominaisuuksia on esitetty julkaisuissa Antimicrobial Agents and Chemotherapy 17 (1980) 103-108, Antimicrobial Agents and Chemotherapy 19 (1981) 188-189, joihin tässä vii-
30 tataan. 1-etyyli-6-fluori-1,4-dihydro-4-okso-7-(1-piperatsinyyli)-1,8-naftyridiini-3-karboksyylihapon (B) ominaisuuksia on selitetty julkaisussa Current Chemotherapy and Infectious Disease, Proceedings of the 11th International Congress of Chemotherapy and the 19th Interscience Conference on

Antimicrobial Agents and Chemotherapy Vol. 1 Amer. Soc. for Microbiology 1980, Washington, D.C. s. 451, johon tässä viitataan.

5 Yhdistettä A on kuvattu myös US-patentissa no 4,146,719 joka on sisällytetty tähän viitteenä. Yhdiste on amfoteerinen eikä sen vesiliukoisuus ole suuri. Patentti kuvaa vain hydrokloridisuolan valmistusta. Myöhemmin esitettävistä syistä tämä suola, samoin kuin monet muut yhdisteen A suolat, jotka on valmistettu erilaisista hapoista ja emäksistä, eivät sovi yhdistettä A sisältävän parenteraalisen annosmuodon valmistukseen. Tästä syystä olisi suotuisaa ja edullista saada aikaan yhdisteen A johdannaisia, joilla on yllä esitetyt ominaisuudet, jotta voitaisiin valmistaa käyttökelpoinen parenteraalinen annosmuoto.

15 Yhdiste B on valmistettu hydrokloridina GB-patenttihakemuksen 2,034,698 esimerkissä 1. Mitään annosmuotoja ei ole selitetty.

20 Yhdistettä B on kuvattu myös eurooppalaisessa patenttihakemuksessa no 9425, joka on esitetty tässä viitteenä. Yhdiste B on amfoteerinen eikä sen vesiliukoisuus ole suuri. Patentissa esitetään mm., että yhdisteen B suolat voidaan valmistaa "erilaisista epäorgaanisista ja orgaanisista hapoista, ja sopivien happojen esimerkkejä ovat kloorivetyhappo, etikkahappo, maitohappo, meripihkahappo, laktobionihappo ja metaanisulfonihappo.... Erityisesti parhaimpana pidettyjä suoloja....ovat hydrokloridit tai metaanisulfonaatit." Patentissa mainitaan myös, että oksaalihappoa voidaan käyttää myös suolan valmistamiseksi. Myöhemmin selitettävistä syistä johtuen nämä suolat, samoin kuin monet muut suolat, jotka on valmistettu erilaisista hapoista ja emäksistä, eivät sovi yhdistettä B sisältävän käyttökelpoisen parenteraalisen annosmuodon valmistukseen.

Eurooppalaisessa patenttihakemuksessa no 9425 todetaan yhdisteen B käytöstä seuraavaa:

35 "Keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan käyttää lääkkeinä esimerkiksi farmaseuttisten valmisteiden muodossa,

jotka sisältävät näitä sekoitettuna orgaanisiin tai epäor-
gaanisiin farmaseuttisesti sopiviin kiinteisiin tai nestemäi-
siin apuaineisiin, jotka sopivat annettaviksi orgaanisesti
tai paikallisesti" (alleviivaus lisätty). Patentissa jatke-
taan, että

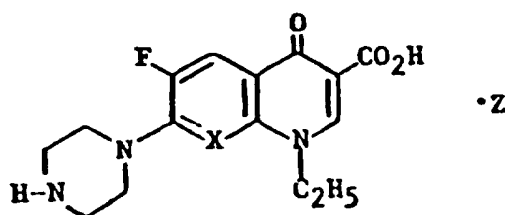
"Farmaseuttiset valmisteet voivat olla jauheita, rakei-
ta, tabletteja, voiteita, suppositorioita, salvoja, kapse-
laite jne."

Edelleen kaikissa patentissa selitetyissä in vivo-
testimenetelmissä, so. esimerkeissä B - G, käytetään ora-
alista antotapaa. Ainoat annosmuotojen valmistusta kuvaavat
esimerkit H ja J, ovat oraalisia annosmuotoja, siis kapse-
leita tai vast. tabletteja varten.

Voidaan olettaa, että nämä keksijät ovat todenneet,
että käyttökelpoista parenteraalista annosmuotoa ei ole voi-
tu helposti valmistaa yhdisteestä B, koska näiden tärkeiden
annosmuotojen valmistusta ja käyttöä ei ole selitetty tai
ehdotettu hakemuksessa.

Tästä syystä olisi hyödyllistä ja edullista saada ai-
kaan yhdisteen B johdannaisia, joilla on yllä esitetyt omi-
naisuudet, käyttökelpoisen parenteraalisen annosmuodon val-
mistamiseksi.

Keksinnön kohteena on siten menetelmä parenteraaliseen
käyttöön soveltuvien, antibakteeristen, kaavan C mukaisten
yhdisteiden valmistamiseksi

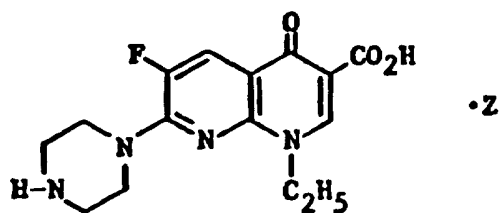


C

jossa kaavassa X on N tai CH ja Z on galakturoni-, aspara-
giini-, glukoni- tai glutamiinihappo.

Keksinnön kohteena on edelleen menetelmä kaavan D mu-
kaisen yhdisteen valmistamiseksi

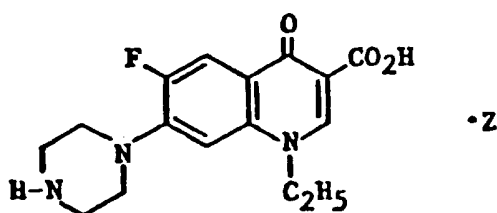
5



D

jossa kaavassa Z merkitsee galakturoni-, asparagiini-, glukoni- tai glutamiinihappoa.

Keksinnön kohteena on edelleen menetelmä kaavan E mukaisen yhdisteen valmistamiseksi



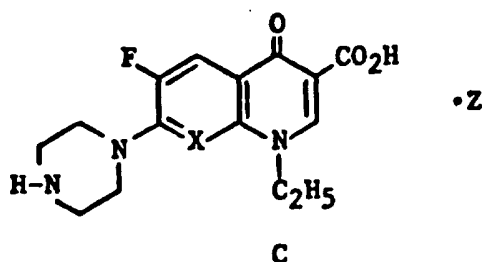
E

jossa kaavassa Z merkitsee galakturoni-, asparagiini-, glukoni- tai glutamiinihappoa.

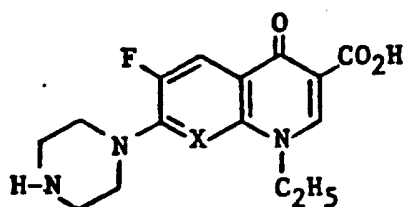
Keksinnön kohteena on erityisesti menetelmä seuraavien yhdisteiden valmistamiseksi:

1-etyyli-6-fluori-1,4-dihydro-4-okso-7-(1-piperatsinyyli)-1,8-naftyridiini-3-karboksyylihappo-galakturonaatti,
 1-etyyli-6-fluori-1,4-dihydro-4-okso-7-(1-piperatsinyyli)-1,8-natyridiini-3-karboksyylihappo-aspartaatti,
 1-etyyli-6-fluori-1,4-dihydro-4-okso-7-(1-piperatsinyyli)-1,8-natyridiini-3-karboksyylihappo-glukonaatti,
 1-etyyli-6-fluori-1,4-dihydro-4-okso-7-(1-piperatsinyyli)-1,8-natyridiini-3-karboksyylihappo-glutamaatti,
 1-etyyli-6-fluori-1,4-dihydro-4-okso-7-(1-piperatsinyyli)-3-kinoliinikarboksyylihappo-galakturonaatti,
 1-etyyli-6-fluori-1,4-dihydro-4-okso-7-(1-piperatsinyyli)-3-kinoliinikarboksyylihappo-aspartaatti,
 1-etyyli-6-fluori-1,4-dihydro-4-okso-7-(1-piperatsinyyli)-3-kinoliinikarboksyylihappo-glukonaatti ja
 1-etyyli-6-fluori-1,4-dihydro-4-okso-7-(1-piperatsinyyli)-3-kinoliinikarboksyylihappo-glutamaatti.

Keksinnön kohteena olevassa menetelmässä yhdisteen valmistamiseksi, jonka kaava C on



jossa X on N tai CH, ja Z on galakturoni-, asparagiini-, glukoni- tai glutamiinihappo, saatetaan yhdiste, jonka rakenteellinen kaava on



5 jossa X merkitsee yllä määriteltä, reagoimaan kaavan Z mukaisen hapon kanssa, joka on määriteltä yllä.

Yhdiste A, 1-etyyli-6-fluori-1,4-dihydro-4-okso-7-(1-piperatsinyyli)-3-kinoliinikarboksyylihappo voidaan valmistaa US-patentissa no 4,146,719 esitetyllä tavalla tai siinä esitettyjen menetelmien ilmeisillä muunnelmilla.

10 Yhdiste B, 1-etyyli-6-fluori-1,4-dihydro-4-okso-7-(1-piperatsinyyli)-1,8-naftyridiini-3-karboksyylihappo voidaan valmistaa eurooppalaisessa patenttihakemuksessa no 9425 esitetyllä tavalla tai siinä esitettyjen menetelmien ilmeisillä muunnelmilla.

15 Yhdisteet A ja B muunnetaan niiden vastaaviksi happo-additiosuoloiksi käsittelemällä niitä orgaanisilla tai epäorgaanisilla hapoilla tunnetulla tavalla. Siten yhdisteitä A ja B voidaan käsitellä liuoksessa tai suspensiossa halutun hapon liuoksen tai suspension kanssa samassa tai erilaisessa liuottimessa. Sopivan liuottimen tai liuotinseoksen valinta on asiantuntijalle tunnettu ja keksinnön parhaimpana
20

pidetty liuotin on vesi. Valmistettaessa suola vedessä, yhdisteen A tai B suspensiota vedessä sekoitetaan valitun hapon kanssa, joka on joko liukeneva veteen tai myös suspensiona. Seosta voidaan lämmittää lyhyesti liukenevuuden ja suolan muodostuksen edistämiseksi. Suspensio voidaan esimerkiksi lämmittää n. 60°C:n lämpötilaan ja sitten sen annetaan jäähtyä huoneen lämpötilaan samalla sekoittaen. Kun valmistetaan glukonaattisuola, on todettu olevan erittäin tarkoituksenmukaista valmistaa glukonihappo in situ glukonihappo-delta-laktonista.

Siten glukonihappo-delta-laktoni lisätään yhdisteen A tai B vesisuspensioon ja annetaan sekoittua n. 20 tuntia huoneen lämpötilassa. Tämän seoksen lyhyt kuumennus n. 60°C:n lämpötilaan vähentää täydelliseen suolan muodostukseen tarvittavan ajan noin kolmeen tuntiin. Tämän menetelmän muunnelma suolan muodostuksen optimoimiseksi on asiantuntijalle tunnettua.

Yhdisteet A ja B voidaan sekoittaa suolan muodostavan reagenssin kanssa lähes ekvimolaarisin määrin, tai haluttaessa voidaan käyttää suolan muodostavan reagenssin ylimäärää. Suola voidaan ottaa talteen vakiomenetelmällä, esimerkiksi lyofilisoimalla. Suola voidaan sitten haluttaessa puhdistaa kiteyttämällä se uudelleen.

Käsitteet "galakturonihappo", "galakturonaatti", "asparagiinihappo", "aspartaatti", "glutamiinihappo", "glutamaatti", "glukonihappo", "glukonaatti" ja "glukonihappo-delta-laktoni" on tarkoitettu tässä käytettäessä sisältämään näiden reagenssien yksilölliset isomeerit sekä niiden vastaavien isomeerien seokset. Siten keksintö koskee esimerkiksi suolan muodostavien reagenssien D-, L- ja DL-seoksia. Parhaimpana pidetyt muodot ovat luonnossa esiintyvät muodot (L aminohapoille ja D glukonihapoille, glukonihappo-delta-laktonille ja galakturonihapolle).

Keksinnön mukaiset yhdisteet voivat esiintyä solvatoimattomassa samoin kuin solvatoidussa muodossa, mukaanlukien hydratoidussa muodossa. Yleensä solvatoidut muodot

farmaseuttisesti sopivien liuottimien, kuten veden, etanolin ja vastaavien kanssa, vastaavat solvatoimattomia muotoja keksinnön tarkoituksia varten. Keksinnön tarkoituksia varten yhdisteiden A ja B parhaimpana pidettyjä suoloja ovat

5 farmaseuttisesti sopivat suolat ja ne ovat galakturonaatti, aspartaatti, glutamaatti ja glukonaatti. Glukonaatti on paras suola ja etenkin silloin, kun se valmistetaan D-glukonihaposta, joka on kehitetty in situ D-glukonihappo-delta-laktonista.

10 Tutkittaessa useita farmaseuttisesti sopivia happo-additio- ja emäsadditiosuoloja, jotka valmistettiin yhdisteistä A ja B, havaittiin, että yllä mainituilla parhaimpina pidetyillä suoloilla, ja etenkin glukonaattisuolalla, on yhdisteitä A ja B sisältävien käyttökelpoisten parenteraalisten annosmuotojen valmistamiseksi tarvittavat ominaisuudet. Näiden erityisten suolojen käyttökelpoisuus parenteraalisten annosmuotojen valmistamiseksi yhdisteistä A ja B on yllättävä eikä sitä voitu ennakoida tekniikan tason perusteella. Siten asiantuntija olisi olettanut, että yhdisteitä A ja B sisältävät käyttökelpoiset parenteraaliset annosmuodot voitaisiin valmistaa happoadditiosuoloista, jotka on esitetty tekniikan tason viitejulkaisuissa. Yllättävällä tavalla asianlaita ei ollut näin, ja etenkin yllättävää on, että esillä olevassa tapauksessa yhteisen hydrokloridisuolan käyttö on suljettu pois parenteraalisten annosmuotojen valmistamiseksi molemmista yhdisteistä A ja B.

15
20
25

Seuraava taulukko I esittää liukoisuuksia ja pH-arvoja, ja se osoittaa, että useimpia farmaseuttisesti sopivia, yhdisteistä A ja B valmistettuja suoloja ei voida käyttää näitä yhdisteitä sisältävän käyttökelpoisen parenteraalisen annosmuodon valmistamiseksi.

30

Taulukko I

Liukoisuuden seulonta-arvot

happo, amino- happo tai emäs	yhdisteen A konsentr. mg/ml	liuoksen pH-arvo	yhdisteen B konsentr. mg/ml	liuoksen pH-arvo
sitruuna	1,5	3,32	1,3	3,14
viini	3,5	3,02	7,7	3,46
oksaali	19,8	2,14	2,8	1,76 ^b
maleiini	45,1	2,79	7,75	2,60
laktobioni	46,5	4,65	99	3,6 ^b
meripihka	128	4,25	75	4,45 ^b
glukoni	182	4,3	168	4,6
hydrokloridi	201	1,52 ^a	7	1,83 ^c
etikka	235	5,3	195	4,97 ^c
galakturoni	166	5,44	155	4,78
metaanisulfoni	175	1,33	211	1,67 ^c
isetioni	175	1,35	220	1,01
maito	198	4,05	217	4,24 ^b
glysiini	0,9	6,14	1,2	6,87
D,L-alaniini	0,9	6,44	3,4	7,76
L-fenyylialaniini	1,33	6,3	1,5	6,8
L-leusiini	0,9	6,2	1,1	6,9
L-histidiini	0,7	7,4	1,1	7,53
L-tryptofaani	0,5	6,65	2,0	7,08
L-proliini	0,9	6,28	1,1	6,92
L-seriini	1,0	6,24	1,3	6,70
L-lysiini	4,2	9,5	4,3	9,4
L-arginiini	11,1	9,8	6,7	9,7
L-asparagiini	174	4,88	165	4,64
L-glutamiini	174	5,08	160	4,98
L-kysteiini	166	2,92	221	2,78
dietanoliamiini	7,5	9,68	4,3	9,7
koliini	53,5	10,34	38,2	9,8
natriumhydroksidi	131	10,0	75	10,5 ^b

^a suola valmistettu US-patentissa no 4,146,719

^b suola esitetty eurooppalaisessa patenttihakemuksessa no 9425

^c suola valmistettu eurooppalaisessa patenttihakemuksessa no 9425

^d markkinoilta saatavaa glukonihappoliuosta käytetty suolan valmistamiseksi

Taulukkoon I kerätyt arvot on saatu seuraavalla menetelmällä.

Yhdisteen A tai yhdisteen B valituille konsentraatioille laskettu määrä punnittiin mittapulloihin. Ekvivalenttiset molaariset määrät reagoivaa happoa, aminohappoa tai emästä lisättiin joko liuoksina tai kuivapainona. Deionoitua vettä lisättiin tilavuuden saattamiseksi ennalta valittuihin konsentraatioihin. Kaikki pullot äänisekoitettiin 15 minuutin ajan, annettiin seistä huoneen lämpötilassa 30 minuuttia, suodatettiin sitten hienon huokoslasisuppilon läpi. Sen jälkeen kun suodoksen pH-arvo oli mitattu, tehtiin sopivat laimennukset 0,1N HCl:ään konsentraation UV-spektrofotometrillä analyysiä varten. Alkuperäisten suodosten kymmenkertaiset laimennokset tehtiin I.V.-vakioliuoksiin. Näitä laimennoksia tutkittiin sakan esiintymisen suhteen. (Laimennuskokeiden tulokset on esitetty taulukoissa III ja IV infra.)

Liukoisuuden seulonnassa alkukoe suoritettiin liuosten valmistamiseksi, jotka sisältäisivät joko yhdisteen A tai B n. 25 mg/ml:n lopullisen konsentraation. Niiden happojen tai emästen, jotka eivät liuottaneet riittävästi ainesta tämän konsentraation aikaansaamiseksi, ei katsottu olevan käyttökelpoisia. Niitä happoja tai emäksiä, jotka arvioitiin käyttökelpoisiksi, käytettiin sitten liuosten valmistamiseksi, jotka sisälsivät vähintään 150 mg/ml yhdistettä A tai B. Näiden konsentroituneimpien liuosten, joiden pH-arvo lisäksi oli n. 4 - n. 8, katsottiin onnistuneesti läpäisseen tämän seulontamenetelmän.

Yhdisteistä A ja B valmistettujen suolojen ei-ennustettavissa olevat ominaisuudet nähdään selvästi taulukossa I esitettyjen tuloksien tarkastelusta. Näitä ominaisuuksia tarkasteltiin yllä esitettyjen käyttökelpoisen parenteraalisen annosmuodon valmistukseen tarvittavien vaatimusten (a-f) kannalta. Siten yhdisteen A hydrokloridilla on riittävä liukenevuus, mutta ei käyttökelpoista pH-arvoa, kun taas yhdisteen B hydrokloridilla ei ole ainoastaan riittämätön

liukenevuus, vaan myös käyttökelvoton pH-arvo. Molempien yhdisteiden A ja B metaanisulfonaateilla ja isetionaateilla on hyvä liukenevuus, mutta ne eivät ole tyydyttäviä pH-arvon perusteella; sama pätee L-kysteinihaposta valmistetuille molemmille suoloille. Yhdisteiden A ja B asetaattisuolat näyttävät molemmat olevan käyttökelpoisia, mutta niitä ei voida lyofilisoida onnistuneesti ja siitä syystä niitä voidaan käyttää vain rajoitetusti. Taulukossa I olevista arvoista laktaattisuolat näyttävät olevan käyttökelpoisia; kuitenkin maitohappoa ei voida jatkuvasti saada riittävän hyvälaatuisena nykyisin saatavissa olevissa kauppamuodoissa ja se ei ole siitä syystä käyttökelpoinen. Koliini- ja natriumsuolat suljetaan pois niiden vastaavien liuosten pH-arvojen perusteella.

15 Siten käyttökelpoisiksi suoloiksi todettiin galakturo-naatti, aspartaatti, glutamaatti ja glukonaatti.

Taulukko II vahvistaa edelleen taulukon I tulokset, mutta kohdistuu valittujen lyofilisoitujen ja kiteisten suolojen käyttöön.

Taulukko II

Lyofilisoitujen ja kiteisten kiinteiden aineiden liukenevuus

reagoiva happo	yhdisteen A konsentraatio ^a		liuoksen pH-arvo		yhdisteen B konsentraatio ^a		liuoksen pH-arvo		
	mg/ml	kit.	lyo.	kit.	mg/ml	lyo.	kit.	lyo.	kit.
D-galakturoni	256	183	4,0	4,9					
maito	256	183	4,6	5,15					
L-asparagiini	256	183	4,5	4,8	246	183	4,65	4,80	
L-glutamiini	254	183	5,2	5,5	246	183	4,8	4,84	
D-glukoni ^b	255	246	5,1	4,83	256	246	4,8	4,78	
isetioni					256	183	1,4	2,84	
metaanisulfoni					200	180	1,8	3,15	
hydrokloridi						23,2		3	

^a konsentraatiot eivät ole välttämättä maksimi-arvoja, paitsi hydrokloridin kohdalla

^b glukonihappo- δ -laktonia käytetty suolojen valmistamiseksi

Taulukot III ja IV koskevat suoloja laskimonsisäisissä vakioliuksissa.

Taulukko III

Yhdisteen A liukenevien muotojen 10-kert. laimennuksen vaikutus vakioiden IV-liuosten kanssa

reagoiva happo	yhdisteen A kons. mg/ml	liuoksen pH-arvo	liuos 1			liuos 2			liuos 3			liuos 4		
			pH laim.	sakka 4 h	sakka 24 h	pH laim.	sakka 4 h	sakka 24 h	pH laim.	sakka 4 h	sakka 24 h	pH laim.	sakka 4 h	sakka 24h
L-asparagiini	174	4,88	5,05		ei	4,83	hieman	4,84		ei	5,02		ei	
L-glutamini	174	5,08	5,18	ei	5,05	ei	5,05		ei	5,15		ei		
L-kysteiini	166	2,92	3,17	ei	2,82	ei	2,68		ei	3,70		hieman		
isetioni	175	1,35	2,18	ei	2,27	ei	2,08		ei	3,70		ei		
D-galakturnoni	166	5,44	5,36	ei	5,18	hieman	5,20		ei	5,36		ei		
D-glukoni ^a	182	4,30	4,4	ei	4,3	ei	4,4		ei	4,7		ei		
maito	193	4,17	4,3	ei	4,8	ei	4,2		ei	4,5		ei		
etikka	235	5,3	5,4	ei	5,0	ei	5,3		ei	5,3		ei		
hydrokloridi	201	1,52	2,7	ei	2,8	ei	2,7		ei	4,6		ei		
metaanisulfoni	173	1,5	5,4	ei	2,7	ei	2,5		ei	4,5		ei		

Liuos 1 0,9% NaCl

Liuos 2 5% dekstroosi

Liuos 3 5% dekstroosi + 0,9% NaCl

Liuos 4 laktatiiksi muodostettu Ringer'in liuos

^a Markkinoilta saatavaa glukonihappoliuosta käytetty suolan muodostamiseksi.

Taulukko IV
Yhdisteen B liukenevien muotojen 10-kert. laimennuksen
vaikutus vakioiden IV-liuosten kanssa

reagoiva happo	yhdisteen B kons. mg/ml	liuoksen pH-arvo	liuos 1		liuos 2		liuos 3		liuos 4		
			pH laim.	sakka 4 h	sakka 24 h	pH laim.	sakka 4 h	sakka 24 h	pH laim.	sakka 4 h	sakka 24 h
L-aspara- giini	49,8 165 190	4,48 4,64 4,60	5,54 4,82	ei kyllä	ei kyllä	4,83	ei kyllä	4,71	kyllä	4,94	ei
L-gluta- miini	48,2 160 154	4,95 4,98 5,20	4,99 5,10	ei kyllä	ei kyllä	5,06	ei kyllä	4,95	hieman	5,09	hieman
L-kysteii- ni	52 221	2,96 2,78	3,29 2,8	ei kyllä	ei kyllä	2,9	ei kyllä	2,8	kyllä	3,9	kyllä
isetioni	48,8 220	2,16 1,01	3,05 2,08	ei kyllä	ei kyllä	2,35	ei kyllä	2,14	kyllä	3,95	hieman
D-galaktu- roni	45,4 155	4,42 4,78	4,47 4,8	ei ei	ei ei	4,8	ei ei	4,8	ei kyllä	5,1 4,6	ei ei
D-glukoni ^a	168 221	4,6 4,04	4,6 4,1	ei kyllä	ei kyllä	4,5 4,2	ei kyllä	4,8 4,1	ei kyllä	4,3	kyllä
maito etikka	195	4,97	5,2	kyllä	kyllä	5,6	ei hieman	5,4	kyllä	5,3	hieman kyllä
metaani- sulfoni	26,2 178	5,07 1,38	4,47 2,3	ei kyllä	ei kyllä	3,2	ei kyllä	2,8	kyllä	4,2	kyllä

Liuos 1 0,9% NaCl

Liuos 2 5% dekstroosi

Liuos 3 5% dekstroosi + 0,9% NaCl

Liuos 4 laktaatiksi muodostettu Ringer'in liuos

^a Markkinoilta saatavaa glukonihappoliuosta käytetty suolan muodostamiseksi.

Esillä olevan keksinnön mukaiset yhdisteet ovat käyttökelpoisia hoidettaessa seuraavien organismien aiheuttamia sairauksia: Staphylococcus, Streptococcus, Haemophilus, Neisseria, Clostridium, Enterobacter, Escherichia, Klebsiella, Proteus, Providencia, Pseudomonas ja Serratia.

5

Vaikkakin keksinnön mukaisia suoloja voidaan antaa oraalisesti ne annetaan mieluummin parenteraalisesti ja annos sovitetaan yksittäisen potilaan tarpeiden ja sietokyvyn mukaan. Useista parenteraalisista antotavoista parhaimpana pidetään laskimonsisäistä antotapaa. Tavallinen annos n. 10 70 kg painavalle nisäkkäälle on n. 70 mg - n. 21 g päivässä (1 - 300 mg/paino-kg/päivä), mieluummin 210 mg - 6,3 g päivässä (3 mg - 90 mg/paino-kg/päivä), joka voi olla vaihtoehtoisesti jaettu annoksiin.

15

Seuraavat taulukot osoittavat, että keksinnön mukaisilla yhdisteillä on sekä in vitro- että in vivo-antibakteeriativiteetti testattaessa niitä vakiomenetelmillä.

Taulukko V
 Yhdisteen A ja sen suolojen antibakteeriaktiiviteetin^a vertailu

yhdiste	MIC µg/ml									
	Entero cloacae MA 2646	E. coli Vogel	Klebs. pneumoniae MGH-2	Proteus retgeri M 1771	Pseudo. aeruginosa UI-18	Staph. aureus H 228	Staph. aureus UC-76	Strep. faecalis MGH-2	Strep. pneumoniae SV-1	Strep. pyogenes C-203
A	<0,1	0,1	0,2	<0,1	0,4	1,6	0,1	1,6	0,8	0,8
aspartaatti	0,1	<0,1	0,2	<0,1	<0,1	0,8	<0,1	1,6	1,6	0,8
glutamaatti	<0,1	<0,1	0,1	0,1	0,1	1,6	<0,1	1,6	1,6	0,8
glukonaatti	0,2	<0,1	0,2	<0,1	0,2	1,6	0,2	0,8	1,6	0,8
galakturo- naatti	0,1	<0,1	0,1	<0,1	0,1	0,8	<0,1	1,6	1,6	0,8

^a Perustuu yhdisteen A pitoisuuteen.

Taulukko VI
Yhdisteen B ja sen suolojen antibakteeriaktiiviteetin^a vertailu

yhdiste	MIC µg/ml									
	Entero cloacae MA 2646	E. coli Vogel	Klebs. pneumoniae MGH-2	Proteus retgeri M 1771	Pseudo. aeruginosa UI-18	Staph. aureus H 228	Staph. aureus UC-76	Strep. faecalis MGH-2	Strep. pneumoniae SV-1	Strep. pyogenes C-203
B	0,2	0,2	0,1	0,1	0,8	3,1	0,2	1,6	3,1	3,1
aspartaatti	0,2	<0,1	0,1	<0,1	0,4	3,1	0,1	3,1	3,1	6,3
glutamaatti	0,2	<0,1	0,2	0,1	0,2	1,6	<0,1	3,1	3,1	6,3
glukonaatti	0,4	0,1	0,2	0,2	0,8	1,6	0,4	3,1	3,1	3,1

^a Perustuu yhdisteen B pitoisuuteen.

Taulukko VII

Yhdisteen A antibakteeriaktiviteetin vertailu
sen glukonaattisuolaan subkutaanisesti akuu-
tissa hiiren suojatestissä^a

yhdiste	yksittäinen sc-annos PD ₅₀ ± 95% luotettavuusraja (mg/kg)	
	Klebsiella pneumoniae MGH-2	Escherichia coli Vogel
A	1,3 ± 0,3	0,5 ± 0,1
glukonaatti	1,4 ± 0,3	0,5 ± 0,1

^a Lääkkeen yksittäinen annos annettu sairastumisen ajan-
kohtana.

Taulukko VIII

Yhdisteen A antibakteeriaktiviteetin vertailu
sen glukonaattisuolaan oralisesti akuutissa
hiiren suojatestissä

yhdiste	yksittäinen po-annos PD ₅₀ ± 95% luotettavuusraja (mg/kg)	
	Klebsiella pneumoniae MGH-2	Escherichia coli Vogel
A	15 ± 3	3,3 ± 0,5
glukonaatti	13 ± 6	3,9 ± 0,9

^a Lääkkeen yksittäinen annos annettu sairastumisen ajan-
kohtana.

Taulukko IX

Yhdisteen B ja sen suolojen subkutaanisen anti-
bakteeriaktiviteetin vertailu hiiren akuutissa
suojustestissä^a

yhdiste	yksittäinen sc-annos PD ₅₀ ± 95% luotettavuusraja (mg/kg)		
	Staphylococcus aureus UC-76	Escherichia coli Vogel	Klebsiella pneumoniae MGH-2
B	7,4 ± 2,2	1,4 ± 0,4	2,6 ± 0,6
aspartaatti	4,3 ± 1,4	1,3 ± 0,4	1,6 ± 0,6
glutamaatti	2,8 ± 1,0	1,6 ± 0,6	1,9 ± 0,9
glukonaatti	--- ± ---	1,1 ± 0,4	5,2 ± 1,5

^a Lääkkeen yksittäinen annos annettu sairastumisen ajan-
kohtana.

Taulukko X

Yhdisteen B ja sen suolojen oraalin antibakteeri-
aktiviteetin vertailu hiiren akuutissa suojustestis-
sä^a

yhdiste	yksittäinen po-annos PD ₅₀ ± 95% luotettavuusraja (mg/kg)	
	Staphylococcus aureus UC-76	Escherichia coli Vogel
B	14 ± 7,0	3,1 ± 0,7
aspartaatti	13 ± 3,0	2,9 ± 1,0
glutamaatti	12,0 ± 3,0	2,9 ± 1,0
glukonaatti	--- ± ---	2,9 ± 0,7

^a Lääkkeen yksittäinen annos annettu sairastumisen ajan-
kohtana.

Keksinnön mukaisten suolojen käyttökelpoisuus oraalista antotapaa varten osoitettiin seuraavalla kokeella:

5 Kaksisuuntaisessa ristikokeessa neljälle Beagle-koiralle annettiin yksittäisiä 25 mg/kg:n (lähtöyhdiste-ekvivalentti) oraalisia annoksia yhdistettä B ja yhdisteen D glutamaattia kovissa gelatiinikapseleissa. Lääkkeen veritasot määritettiin mikrobiologisessa levyagardiffuusiokokeessa.

10 Veritasoarvojen statistisen analyysin perusteella ei ollut mitään merkittävää eroa huippuveritasossa tai lääkkeen puoliintumisajassa yhdisteen B ja yhdisteen D glutamaatin välillä. Tämä osoittaa keksinnön mukaisten suolojen käyttökelpoisuuden oraalista antotapaa varten.

15 Keksinnön mukaiset farmaseuttiset koostumukset voidaan valmistaa muodostamalla kaavan C mukaisen yhdisteen (aktiivisena ainesosana) annosyksikkömuoto farmaseuttisen kantoaineen kanssa. Muutamia esimerkkejä ei-parenteraalisista annosyksikkömuodoista ovat tabletit, kapselit, imeskeltävät tabletit ja pillerit, samoin kuin jauheet, vesipitoiset tai ei-vesipitoiset oraaliset liuokset ja suspensiot ja suppositoriot. Käytetään mieluummin parenteraalisia liuoksia, jotka on pakattu säiliöihin, jotka sisältävät joko yhden tai useamman annosyksikön.

25 Keksinnön tarkoituksia varten parenteraalinen annosmuoto voi myös sisältää ennalta mitatun osan kuivaa kaavan C mukaista yhdistettä, joka on tarkoitettu muodostettavaksi uudestaan liuokseksi ennen käyttöä. Kuiva aine voidaan valmistaa lyofilisoimalla liuos tai se voi olla uudelleenkiteytetty aine. Tämän tyyppinen annosmuoto voi vaihtoehtoisesti sisältää lisäaineita, kuten puskuriaineita, neutraaleja suoloja, sokereja, happoja ja vastaavia. Käytännössä parenteraalinen annosmuoto, joka käsittää lyofilisoidun tai kiteisen aineen, liuotetaan farmaseuttisesti sopivaan nesteeseen, kuten veteen, mikä voi vaihtoehtoisesti sisältää puskuriaineita, säilöntäaineita, aineita saadun liuoksen tekemiseksi isotoniiseksi tai muita asiantuntijalle tunnettuja aineita. Kaikkien tällaisten aineiden tulisi olla yhteensopivia keksinnön

30

35

mukaisten yhdisteiden kanssa. Näin valmistettua uudelleen muodostettua liuosta voidaan käyttää suoraan parenteraaliseen injektioon tai se voidaan lisätä liuokseen, kuten IV-liuokseen sen antamiseksi hitaasti infuusion avulla.

5 Muutamia esimerkkejä sopivista farmaseuttisista kantoaineista oraalista antoa varten, mukaanlukien farmaseuttiset laimennusaineet, ovat sokerit, kuten laktoosi ja sakkaroosi, tärkkelykset, kuten maissitärkkelys ja perunatärkkelys, selluloosajohdannaiset, kuten natriumkarboksimeetyyliselluloosa, 10 etyyliiselluloosa, metyyliiselluloosa ja selluloosa-asetaatitftalaatti, gelatiini, talkki, steariinihappo, magnesiumsteaaraatti, propyleeniglykoli, glyseriini ja vesi. Keksinnön mukaiset oraaliset koostumukset voivat sisältää myös muita ainesosia, kuten sakeutusaineita, makeuttimia, väriaineita 15 ja hajusteita. Näitä aineita käytetään tavallisesti, mikäli niitä esiintyy, suhteellisen pienissä määrissä.

Ruiskutettavat kantoaineet sisältävät glukoosia, isotonista suolaliuosta, ja puskuroituja liuoksia samoin kuin muita yhteensopivia aineita, joita normaalisti käytetään 20 parenteraalisissa farmaseuttisissa valmisteissa.

Suppositorioissa voidaan väliaineina käyttää glyseriiniä, kaakaovoita ja vastaavia. Suppositoriot valmistetaan yleensä sulattamalla haluttu väliaine, lisäämällä aktiivinen ainesosa, sekoittamalla perusteellisesti, kaatamalla sulanut 25 seos sopiviin muotteihin ja antamalla näin valmistettujen muotoiltujen annosmuotojen jäähtyä.

Koostumukset voivat haluttaessa sisältää myös muita terapeuttisia aineita. Aktiivisen ainesosan prosenttimäärää edellä olevissa koostumuksissa voidaan vaihdella laajoissa 30 rajoissa, mutta käytännön tarkoituksiin sitä on läsnä mieluummin vähintään 10 %:n konsentraatiossa kiinteässä koostumuksessa ja vähintään 2 % pääasiassa nestemäisessä koostumuksessa. Parhaimmat koostumukset ovat ne, joissa on läsnä paljon suurempi osa aktiivista ainesosaa. Keksinnön mukaiset 35 koostumukset sisältävät mieluummin 50 mg - 5 g aktiivista annosyksikköä kohden, niin että koko aktiivisen ainesosan

määrä, joka halutaan antaa päivän aikana, voidaan muodostaa kohtuullisesta annosyksikköjen määrästä.

Keksintöä havainnollistavat seuraavat esimerkit.

Esimerkki 1

5 1-etyyli-6-fluori-1,4-dihydro-4-okso-7-(1-piperatsinyyli)-
1,8-naftyridiini-3-karboksylihappo L-aspartaatti

Seosta, jossa oli 199 mg (1,5 mmoolia) L-asparagiinihappoa, 480 mg (1,5 mmoolia) 1-etyyli-6-fluori-1,4-dihydro-4-okso-7-(1-piperatsinyyli)-1,8-naftyridiini-3-karboksylihappoa ja 10 ml vettä, lämmitettiin 60^o:n lämpötilaan. Muo-
10 dostuva liuos jäähdytyskuivattiin jotta saatiin 730 mg jähmeää ainetta. 600 mg:n osa kiinteästä aineesta kiteytettiin liuoksesta, jossa on 2 ml vettä ja 4 ml absoluuttista etanolia. Kiteet suodatettiin, pestiin absoluuttisella etanolilla ja kuivattiin, jolloin saatiin 310 mg tuotetta; sp.
15 214-215^o haj., $(\alpha)_D^{23} -4,3^o$ (c 2, H₂O). Analyysi osoitti, että näyte sisälsi 0,8 moolia vettä yhdisteen moolia kohden.

Esimerkki 2

20 1-etyyli-6-fluori-1,4-dihydro-4-okso-7-(1-piperatsinyyli)-
1,8-naftyridiini-3-karboksylihappo L-glutamaatti

Seosta, jossa oli 220 mg (1,5 mmoolia) L-glutamiinihappoa, 480 mg (1,5 mmoolia) 1-etyyli-6-fluori-1,4-dihydro-4-okso-7-(1-piperatsinyyli)-1,8-naftyridiini-3-karboksylihappoa ja 10 ml vettä, lämmitettiin 60^o:n lämpötilaan. Muo-
25 dostunut liuos jäähdytyskuivattiin, jolloin saatiin 690 mg jähmeää ainetta. 620 mg:n osa jähmeästä aineesta kiteytettiin liuoksesta, jossa oli 2 ml vettä ja 6 ml absoluuttista etanolia. Kiteet suodatettiin, pestiin absoluuttisella etanolilla ja kuivattiin, jolloin saatiin 484 mg tuotetta; sp.
30 196-200^o haj., $(\alpha)_D^{23} -0,9^o$ (c 2, H₂O). Analyysi osoitti, että näyte sisälsi 0,6 moolia vettä yhdisteen moolia kohden.

Esimerkki 3

1-etyyli-6-fluori-1,4-dihydro-4-okso-7-(1-piperatsinyyli)-
3-kinoliinikarboksylihappo L-aspartaatti

Seosta, jossa oli 1,28 g (4 mmoolia) 1-etyyli-6-fluori-1,4-dihydro-4-okso-7-(1-piperatsinyyli)-3-kinoliinikarboksyylihappoa, 532 mg (4 mmoolia) L-asparagiinihappoa ja 30 ml vettä, sekoitettiin 40 - 50^o:ssa 20 min. ja huoneen lämpötilassa 2,5 tuntia. Liuos selkeytettiin suodattamalla ja suodos jäädytyskuivattiin, jolloin saatiin 1,77 g kiinteää ainetta. Aine kiteytettiin 6 ml:sta vettä ja 20 ml:sta absoluuttista etanolia. Kiteet suodatettiin, pestiin absoluuttisella etanolilla ja eetterillä ja kuivattiin, jolloin saatiin 1,11 g tuotetta; sp. 208^o haj., $(\alpha)_D^{23} -5,1^{\circ}$ (c 2, H₂O). Analyysi osoitti, että näyte sisälsi 0,8 moolia vettä yhdisteen moolia kohden.

Esimerkki 4

1-etyyli-6-fluori-1,4-dihydro-4-okso-7-(1-piperatsinyyli)-3-kinoliinikarboksyylihappo L-glutamaatti

Seosta, jossa oli 1,28 g (4 mmoolia) 1-etyyli-6-fluori-1,4-dihydro-4-okso-7-(1-piperatsinyyli)-3-kinoliinikarboksyylihappoa, 588 mg (4 mmoolia) L-glutamiinihappoa ja 50 ml vettä, lämmitettiin höyrykylvyn päällä. Tuloksena syntyvä liuos selkeytettiin suodattamalla ja suodos kiteytettiin 6 ml:sta vettä ja 45 ml:sta absoluuttista etanolia. Kiteet suodatettiin, pestiin absoluuttisella etanolilla ja eetterillä ja kuivattiin, jolloin saatiin 1,39 g tuotetta; sp. 184 - 185^o haj., $(\alpha)_D^{23} +1,3^{\circ}$ (c 2, H₂O). Analyysi osoitti, että näyte sisälsi 0,1 moolia etanolia ja 0,25 moolia vettä yhdisteen moolia kohden.

Esimerkki 5

1-etyyli-6-fluori-1,4-dihydro-4-okso-7-(1-piperatsinyyli)-3-kinoliinikarboksyylihappo D-galakturonaatti

Seosta, jossa oli 1,28 g (4 mmoolia) 1-etyyli-6-fluori-1,4-dihydro-4-okso-7-(1-piperatsinyyli)-3-kinoliinikarboksyylihappoa, 817 g (4 mmoolia) D-galakturonihappohydraattia ja 30 ml vettä, sekoitettiin 1,5 tuntia huoneen lämpötilassa. Liuos selkeytettiin suodattamalla ja suodos jäädytyskuivat-

tiin, jolloin saatiin 1,98 g kiinteää ainetta. Aine kiteytettiin liuoksesta, jossa oli 7,5 ml vettä ja 14 ml absoluuttista etanolia. Kiteet suodatettiin, pestiin absoluuttisella etanolilla ja eetterillä ja kuivattiin, jolloin saatiin
 5 1,36 g tuotetta; sp. 142° haj., $(\alpha)_D^{23} +8,4^\circ$ (c 2, H₂O).
 Analyysi osoitti, että näyte sisälsi 0,2 moolia etanolia ja 0,15 moolia vettä yhdisteen moolia kohden.

Esimerkki 6

1-etyyli-6-fluori-1,4-dihydro-4-okso-7-(1-piperatsinyyli)-
 10 1,8-naftyridiini-3-karboksyylihappo D-glukonaatti

Menetelmä A

Suspensiota, jossa on 1,39 g (4 mmoolia) 1-etyyli-6-fluori-1,4-dihydro-4-okso-7-(1-piperatsinyyli)-1,8-naftyridiini-3-karboksyylihappo-seskvihydraattia, 712 g (4 mmoolia)
 15 D-glukonihappo- δ -laktonia ja 30 ml vettä, sekoitettiin huoneen lämpötilassa 2 tuntia. Suspensio lämmitettiin lyhyesti 55 - 60°:n lämpötilaan ja sekoitusta jatkettiin huoneen lämpötilassa tunnin ajan. Liukenematon poistettiin suodattamalla ja suodos jäädytyskuivattiin. Kiinteä aine kiteytettiin liuoksesta, jossa oli 4 ml vettä ja 24 ml absoluuttista
 20 etanolia. Kiteet suodatettiin, pestiin absoluuttisella etanolilla ja eetterillä ja kuivattiin, jolloin saatiin 1,08 g tuotetta; sp. 165 - 167° haj., $(\alpha)_D^{23} +4,8^\circ$ (c 2, H₂O). Analyysi osoitti, että näyte sisälsi 0,7 moolia vettä yhdisteen
 25 moolia kohden.

Menetelmä B

Suspensiota, jossa oli 2,78 g (8 mmoolia) 1-etyyli-6-fluori-1,4-dihydro-4-okso-7-(1-piperatsinyyli)-1,8-naftyridiini-3-karboksyylihappo-seskvihydraattia, 1,21 ml (2,8 mmoolia),
 30 2,34 N kaupallista D-glukonihappoliuosta ja 60 ml vettä, sekoitettiin huoneen lämpötilassa. 12 tunnin kuluttua lisättiin vielä 2,7 ml (6,3 mmoolia) kaupallista D-glukonihappoliuosta vedessä ja tuloksena syntyi keltainen liuos vii-

dessä minuutissa. Liuos selkeytettiin suodattamalla ja suodos jäädytyskuivattiin. Kiinteä aine kiteytettiin liuoksesta, jossa oli n. 10 ml vettä ja 40 ml absoluuttista etanolia. Kiteitä sekoitettiin 4 tuntia huoneen lämpötilassa, suodatettiin, pestiin absoluuttisella etanolilla ja eetterillä ja 5 kuivattiin, jolloin saatiin 3,97 g tuotetta; sp. 163 - 165° haj., $(\alpha)_D^{23} +4,9^\circ$ (c 2, H₂O). Analyysi osoitti, että näyte sisälsi 1 moolin vettä yhdisteen moolia kohden.

Esimerkki 7

10 1-etyyli-6-fluori-1,4-dihydro-4-okso-7-(1-piperatsinyyli)-3-kinoliinikarboksylihappo D-glukonaatti

Menetelmä A

Suspensiota, jossa oli 2,7 g (8 mmoolia) 1-etyyli-6-fluori-1,4-dihydro-4-okso-7-(1-piperatsinyyli)-3-kinoliini-
15 karboksylihappo-monohydraattia, 1,43 g (8 mmoolia) D-glukonihappo- δ -laktonia ja 60 ml vettä sekoitettiin huoneen lämpötilassa 19,5 tuntia. Liuos selkeytettiin suodattamalla ja suodos jäädytyskuivattiin. Kiinteä aine kiteytettiin liuoksesta, jossa oli 10 ml vettä ja 50 ml absoluuttista etanolia.
20 Kiteet suodatettiin, pestiin absoluuttisella etanolilla ja eetterillä ja kuivattiin, jolloin saatiin 3,56 g tuotetta; sp. 171 - 172° haj., $(\alpha)_D^{23} +5,1^\circ$ (c 2, H₂O). Analyysi osoitti, että näyte sisälsi 0,1 moolia vettä yhdisteen moolia kohden ja se oli hieman hygroskooppinen.

25 Menetelmä B

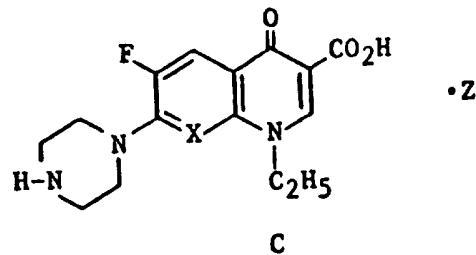
Suspensiota, jossa oli 0,98 g (2,9 mmoolia) 1-etyyli-6-fluori-1,4-dihydro-4-okso-7-(1-piperatsinyyli)-3-kinoliini-
karboksylihappo-monohydraattia, 2,48 ml (2,9 mmoolia) 1,17N
D-glukonihappoa vedessä markkinoilta saatavan liuoksen lai-
30 mennuksesta ja 20 ml vettä, sekoitettiin huoneen lämpötilassa kaksi tuntia. Keltainen liuos selkeytettiin suodattamalla ja suodos jäädytyskuivattiin. Kiinteä aine kiteytettiin liuoksesta, jossa oli 4 ml vettä ja 17 ml absoluuttista etanolia. Kiteet suodatettiin, pestiin absoluuttisella etano-

lilla ja eetterillä ja kuivattiin, jolloin saatiin 1,35 g tuotetta kiteinä; sp. 165 - 168° haj., $(\alpha)_D^{23} +5,7^\circ$ (c2, H₂O). Analyysi osoitti, että näyte sisälsi n. 0,2 moolia vettä yhdisteen moolia kohden.

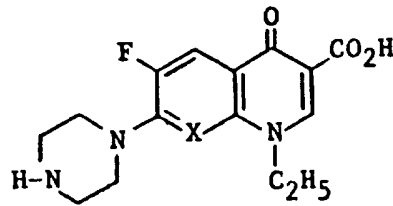
- 5 Kaupallisesta glukonihappoliuoksesta (esimerkit 6B ja 7B) valmistettujen D-glukonaattisuolojen havaittiin antavan alhaisempia hajaantumispisteitä kuin vastaavat suolat, jotka oli valmistettu käyttämällä D-glukonihappo-delta-laktonia. Kaupallisesta D-glukonihappoliuoksesta valmistetut glukonaattisuolat olivat myös hieman värjäytympiä (antaen tummempia liuoksia) kuin vastaavat suolat, jotka oli valmistettu käyttämällä D-glukonihappo-delta-laktonia. Glukonaattisuolan valmistus, jossa käytetään D-glukonihappo-delta-laktonia, on tästä syystä keksinnön mukainen parhaimpana pidetty menetelmä.
- 10
- 15

Patenttivaatimukset:

1. Menetelmä parenteraaliseen käyttöön soveltuvien, antibakteeristen, kaavan C mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi



jossa kaavassa X on N tai CH ja Z on galakturoni-, asparagiini-, glukoni- tai glutamiinihappo, t u n n e t t u siitä, että yhdiste, jonka kaava on



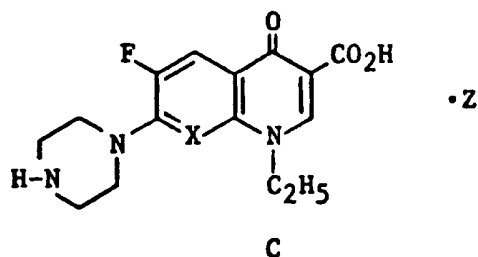
jossa X tarkoittaa samaa kuin edellä, saatetaan reagoimaan edellä määritellyn kaavan Z mukaisen hapon kanssa.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 1-etyyli-6-fluori-1,4-dihydro-4-okso-7-(1-piperatsinyyli)-1,8-naftyridiini-3-karboksylihappo-glukonaatti.

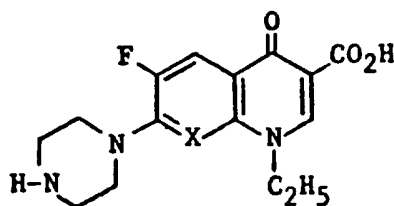
3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 1-etyyli-6-fluori-1,4-dihydro-4-okso-7-(1-piperatsinyyli)-3-kinoliinikarboksylihappo-glukonaatti.

Patentkrav:

1. Förfarande för framställning av för parenteral användning tillämpliga, antibakteriska föreningar med formeln C



i vilken formel X är N eller CH och Z är galakturon-, asparagin-, glukon- eller glutaminsyra, k ä n n e t e c k n a t därav, att en förening med formel



i vilken X betecknar detsamma som ovan, omsätts med någon av de ovan definierade syror Z.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att man framställer 1-etyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazinyl)-1,8-naftyridin-3-karboxylsyra-glukonat.

3. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att man framställer 1-etyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazinyl)-3-kinolinkarboxylsyra-glukonat.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer