

(19) DANMARK



(12)

FREMLÆGGELSESSKRIFT

(11) 163826 B

Patentdirektoratet
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 2079/85

(22) Indleveringsdag: 10 maj 1985

(41) Alm. tilgængelig: 12 nov 1985

(44) Fremlagt: 06 apr 1992

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 11 maj 1984 GB 8412094

(51) Int.Cl.5

C 07 D 215/56
C 07 D 405/06
///C 07 D 405/06,
C 07 D 215:00,
C 07 D 307:00)

(71) Ansøger: SOCIETE DE *CONSEILS DE RECHERCHES ET D'APPLICATIONS SCIENTIFIQUES (S.C.R.A.S.); 51/53, rue du Docteur Blanche; 75016 Paris, FR

(72) Opfinder: Andre *Esanu; FR

(74) Fuldægtig: Hofman-Bang & Boutard A/S

(54) 1,4-Dihydro-3-carboxy-6,8-difluor-4-oxoquinolin-derivater, fremgangsmåde til fremstilling deraf og farmaceutiske præparater indeholdende sådanne derivater

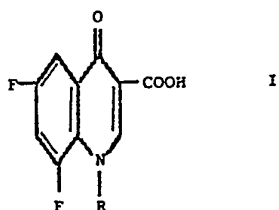
(56) Fremdragne publikationer

US pat. nr. 4327101

(57) Sammendrag

2079-85

1,4-dihydro-3-carboxy-6,8-difluor-4-oxoquinolin-derivater
med formlen:

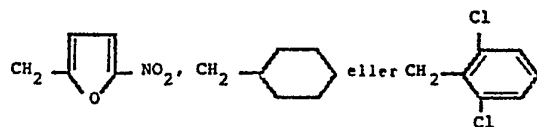


DK 163826 B

fortsættes

2079-85

hvor $R = C_2H_5, C_2H_4F, CH_2-O-CH_2-CH_2OH, CH_2-\triangleleft,$



fremstilles ved, at man i dimethylformamid, ved 70-95°C i 12-24 timer omsætter 2-5 mol RX (X = Cl, Br eller I) i nærvær af K_2CO_3 med 1 mol 1,4-dihydro-3-ethoxycarbonyl-6,8-difluor-4-oxoquinolin og påfølgende hydrolyse med HCl.

Forbindelserne er aktive over for en række grampositive og gramnegative bakterier, og de har lav toxicitet og anvendes derfor i terapien.

Den foreliggende opfindelse angår hidtil ukendte 1,4-dihydro-3-carboxy-6,8-difluor-4-oxoquinolin-derivater, en fremgangsmåde til fremstilling af sådanne derivater, samt farmaceutiske præparater indeholdende disse derivater.

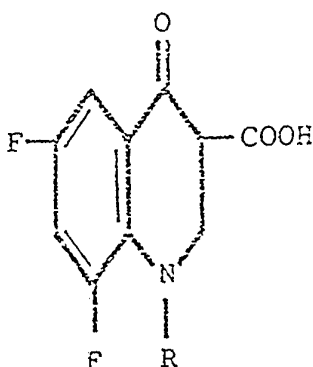
5

Fra USA patentskrift nr. 4 327 101 kendes 1-ethyl og 1-(2-fluorethyl)-1,4-dihydro-3-carboxy-4-oxo-quinolinderivater der i modsætning til de ifølge opfindelsen omhandlede forbindelser er substitueret i 7-stillingen med en methyl-gruppe.

10

Opfindelsen angår 1,4-dihydro-3-carboxy-6,8-difluor-4-oxoquinolin-derivater, som har formelen:

15



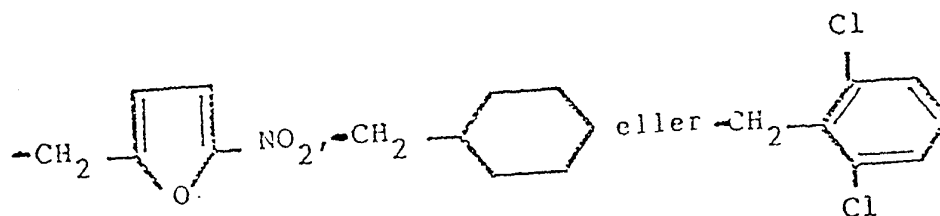
I

20

25

hvor R betyder $-C_2H_5$, $-C_2H_4F$, $-CH_2-O-CH_2-CH_2OH$, $-CH_2$ 

30



35

De omhandlede forbindelser tilhører en vigtig gruppe af quinolin-derivater, hvoraf nogle er kendt for at besidde antibakteriel aktivitet, medens de fleste af dem er fuld-

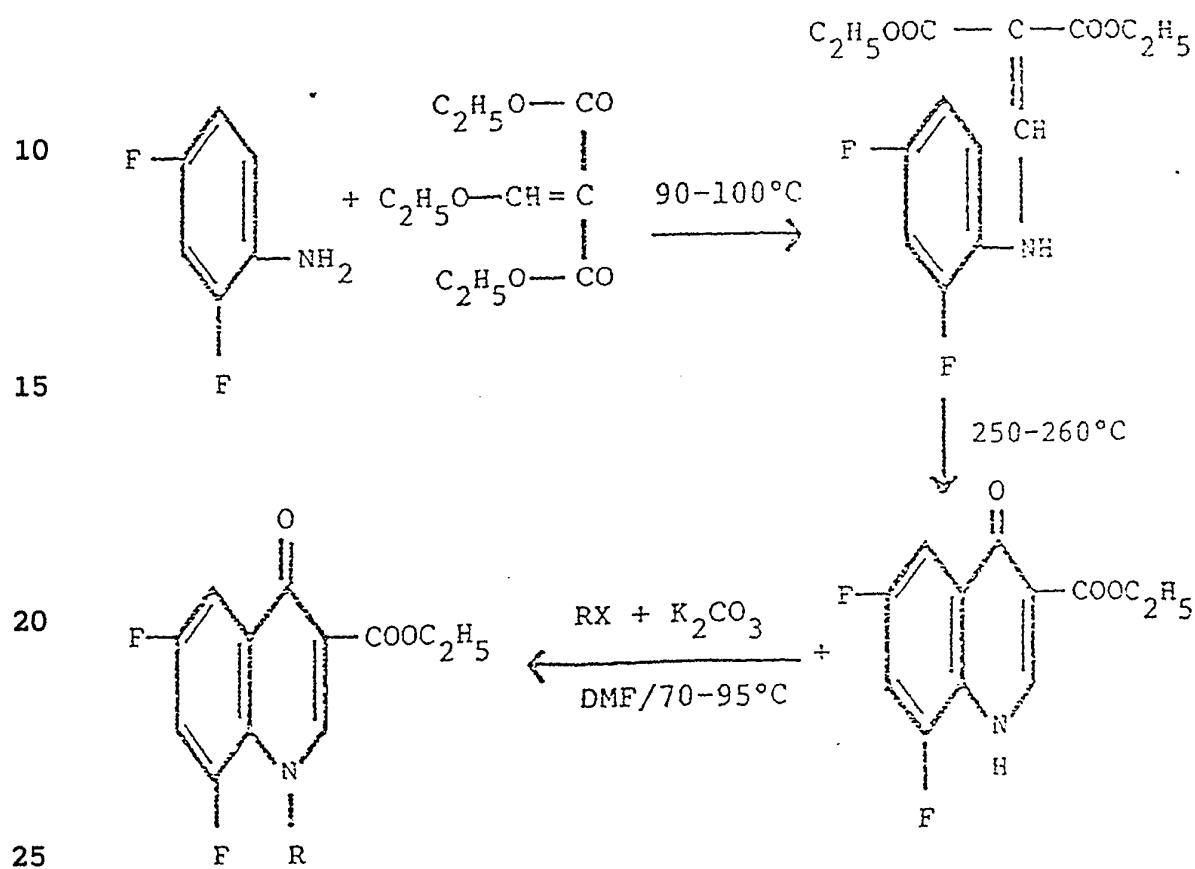
stændige inaktive. Man har ved forskellige undersøgelser af denne gruppe af quinolin-derivater fundet, at dersom en forbindelse med en vis substituent i en fastlagt stilling er i besiddelse af antibakteriel aktivitet, vil
5 mindre ændringer i substituenten eller i stillingen i almindelighed føre til fuldstændig inaktive forbindelser. Af denne grund er det umuligt at forudsige, hvorvidt en bestemt forbindelse vil være aktiv eller inaktiv. Det har nu vist sig, at forbindelserne ifølge den foreliggende
10 opfindelse, som ikke har nogen substituent i 7-stillingen, udviser antibakteriel virkning over for mange forskellige bakterier, såvel af grampositiv art som af gramnegativ art. Det har endvidere vist sig, at den antibakterielle aktivitet er kraftigere og opretholdes i længere
15 tid, end det er muligt med de fra USA patentskrift nr. 4 327 101 kendte forbindelser.

Yderligere har det vist sig, at man ved indgivelse af en dosis af en forbindelse ifølge opfindelsen opnår en meget
20 højere koncentration af aktivt stof i blodet end ved indgivelse af den samme dosis af forbindelser, der er kendt fra USA patentskrift nr. 4 327 101, ligesom forbindelserne ifølge opfindelsen har en meget længere halveringstid i blod end de kendte forbindelser.

25 Forbindelserne ifølge den foreliggende opfindelse lader sig let fremstille, idet man går ud fra 2,4-difluoranolin. Denne forbindelse kondenseres med diethylethoxymethylenmalonat, hvilket fører til 1-(2,2-diethoxycarbonylvinylamino)-2,4-difluorbenzen. Denne forbindelse cycliseres ved opvarmning til dannelsen af 1,4-dihydro-3-ethoxycarbonyl-6,8-difluor-4-oxyquinolin, som derpå omsættes med en forbindelse med formlen RX , hvor R har den i krav
30 1 angivne betydning, og X betyder Cl, Br eller I hvorved man knytter den tilsvarende R-gruppe til nitrogenatomet. Endelig hydrolyseres 1,4-dihydro-3-ethoxycarbonyl-6,8-difluor-1-R-4-oxoquinolin-derivatet ved behandling med

saltsyre. Følgende reaktionsskema illustrerer fremstillingen af 1,4-dihydro-3-ethoxycarbonyl-6,8-difluor-1-R-4-oxyquinolin:

5



I ovennævnte formler har R den i krav 1 angivne betydning, og X betyder Cl, Br eller I.

Behandling med saltsyre af den således opnåede forbindelse fører til den tilsvarende forbindelse med formlen (I).

Opfindelsen angår således ligeledes en fremgangsmåde til fremstilling af de omhandlede forbindelser, hvilken fremgangsmåde er ejendommelig derved, at man i dimethylformamid ved 70-95 °C i 12-24 timer omsætter 1,4-dihydro-3-ethoxy-carbonyl-6,8-difluor-4-oxoquinolin med et overskud af en forbindelse RX, hvor R har den i krav 1 anførte betydning, og X betyder Cl, Br eller I, såsom 2-5 mol RX pr. mol quinolin-forbindelse i nærvær af K₂CO₃, hvorpå man under tilbagesvaling hydrolyserer det således opnåede 1,4-dihydro-3-ethoxycarbonyl-6,8-difluor-1-R-4-oxoquinolin-derivat med HCl til dannelse af en forbindelse med formel I.

Opfindelsen angår også farmaceutiske præparater, som er ejendommelige ved, at de indeholder mindst ét 1,4-dihydro-3-carboxy-6,8-difluor-1-R-4-oxoquinolin-derivat ifølge krav 1 i kombination med et farmaceutisk acceptabelt fortyndingsmiddel eller bærestof.

Opfindelsen belyses nærmere i de efterfølgende eksempler:

EKSEMPEL 1 R = C₂H₅

I en reaktor, som var udestyret med organer til opvarmning, afkøling og omrøring, indførtes 152,5 ml (1,5 mol) 2,4-difluoranilin og 425 ml (2,1 mol) diethylethoxymethylenmalonat. Blandingen blev opvarmet til 90-100 °C i ca. 3 timer, idet man fjernede den ethanol, som optrådte ved kondenseringen. Derved opstod et fast reaktionsprodukt, som blev behandlet med hexan, vasket, omkrystalliseret i hexan og tørret til dannelse af 356,5 g (udbytte 79,5%) 1-(2,2-diethoxycarbonyl-vinylamino)-2,4-difluorbenzen. Elementæranalyse af dette reaktionsprodukt viste god overensstemmelse med formlen C₁₄H₁₅NO₄F₂. Man hældte 350 g (1,17 mol) af dette produkt ind i en reaktor sammen med 1 liter diphenyloxid. Blandingen blev opvarmet under tilbagesvaling ved 265-270 °C i 1,5 timer med påfølgende

evakuering af ethanolen, som var blevet dannet under cycliseringsprocessen. Man opnåede efter afkøling til omgivelsernes temperatur en inddampningsrest, som blev behandlet med benzen og derpå med hexan, tørret og omkrystalliseret i methanol. Dette førte til 239 g (udbytte 80,7%) 1,4-dihydro-3-ethoxycarbonyl-6,8-difluor-4-oxoquinolin, hvis elementær analyse viste god overensstemmelse med formlen $C_{12}H_9NO_3F_2$.

10 Til indføring af en ethylgruppe ved nitrogenatomet i quinolinringen 210 g (0,84 mol) behandledes dette reaktionsprodukt, 2,87 g (2,1 mol), med kaliumcarbonat og 337 ml (4,2 mol) ethyliodid i 24 timer ved ca. 90 °C i nærvær 1,5 l dimethylformamid. Efter afdampning af dimethylformamid under reduceret tryk blev blandingen behandlet 15 med 1 l vand og omrørt ved ca. 0 °C. Det således opnåede bundfald blev vasket med vand, tørret og omkrystalliseret isopropanol i kogende tilstand. Efter adskillelse og tør-ring opnåede man 220 g (udbytte 93,2%) 1,4-dihydro-3-ethoxycarbonyl-6,8-difluor-1-ethyl-4-oxoquinolin, hvis 20 elementær analyse viste god overensstemmelse med formlen $C_{14}H_{13}NO_3F_2$.

Man behandlede til opnåelse af den tilsvarende syre 210 g (0,74 mol) af dette reaktionsprodukt med 2N saltsyre 25 under tilbagesvaling. Dette førte til 179 g (udbytte 95%) 1,4-dihydro-3-carboxy-6,8-difluor-1-ethyl-4-oxoquinolin, hvis elementære analyse viste god overensstemmelse med formlen $C_{12}H_9NO_3F_2$. Denne forbindelse er uopløselig i 30 vand, med opløselig i dimethylsulfoxid.

Til fremstilling af forbindelserne med formlen I med de 35 øvrige substituenten ifølge krav 1 anvendte man den samme fremgangsmåde, hvorfor fremstillingen af disse forbindelsen ikke vil blive beskrevet i detaljer. Der skal i det følgende kun angives udgangsmaterialet og karakteristika af de opnåede forbindelser med formlen I.

EKSEMPEL 2 $R = -C_2H_4F$

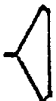
Udgangsmaterialet RX var $ClCH_2-CH_2F$. Udbytterne var 90,3% (kondenseringen) og 96,2% (hydrolyse) i form af et hvidt pulver, som smeltede ved sublimering ved 268 °C (Tottoli), og hvis elementære analyse viste fuldstændig overensstemmelse med formlen $C_{12}H_8F_3NO_3$. Denne forbindelse er uopløselig i vand og i dimethylsulfoxid.

10 EKSEMPEL 3 $R = -CH_2-O-CH_2-CH_2-OH$

Udgangsmaterialet RX var $Br-CH_2-O-CH_2-CH_2-O-CO-$ 

af praktiske grunde, og benzoxy-andelen blev hydrolyseret sammen med 3-esteren ved behandling med HCl. Udbytterne var 56% (kondensering) og 73,5% (hydrolyse) i form af et hvidt pulver, som smeltede ved 218 °C (Tottoli), og hvis elementære analyse viste god overensstemmelse med formlen $C_{13}H_{11}F_2NO_5$. Denne opfindelse er uopløselig i vand, men opløselig i dimethylsulfoxid.

EKSEMPEL 4 $R = -CH_2-$

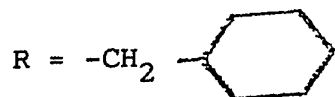
Udgangsmaterialet RX var $Br-CH_2-$  . Udbytterne var 67% (kondensering) og 88,4% (hydrolyse) i form af et hvidt pulver, der smeltede ved 204 °C (Tottoli), og hvis elementære analyse viste fuldstændig overensstemmelse med formlen $C_{14}H_{11}F_2NO_3$. Denne forbindelse er uopløselig i vand, men opløselig i dimethylsulfoxid.

EKSEMPEL 5 $R = -CH_2-$ NO_2

Udgangsmaterialet RX var $Br-CH_2-$  NO_2 . Udbytterne var 58% (kondensering) og 77% (hydrolyser) i form af et beige farvet pulver, som smeltede ved 210-215 °C (Totto-

li), og hvis elementære analyse udviste en fuldstændig overensstemmelse med formlen $C_{15}H_8F_2N_2O_6$. Denne forbindelse er uopløselig i vand, men opløselig i dimethylsulfoxid.

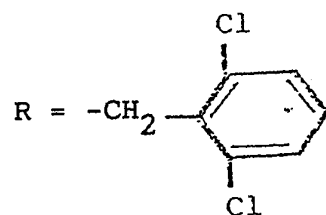
5

EKSEMPEL 6

Udgangsmateriale RX var $Br-CH_2 - \text{C}_6\text{H}_{11}$. Udbytterne

var 44% (kondensering) og 76% (hydrolyse) i form af et hvidt pulver, som smeltede ved 241 °C (Tottoli), og hvis elementære analyse viste fuldstændig overensstemmelse med formlen $C_{14}H_{16}F_2NO_3$. Denne forbindelse er uopløselig i vand og i dimethylsulfoxid.

15

EKSEMPEL 7

20

Udgangsmateriale RX var $Cl-CH_2 - \text{C}_6\text{H}_3\text{Cl}_3$. Udbytterne var

50% (kondensering) og 86,6% (hydrolyse) i form af et hvidt pulver, som smeltede ved 272 °C (Tottoli), og hvis elementære analyse viste en fuldstændig overensstemmelse med formlen $C_{17}H_9Cl_2F_2NO_3$. Denne forbindelse er uopløselig i vand og i dimethylsulfoxid.

30

TOKSICITET

Man bestemte toksiciteten af forbindelserne ifølge opfindelsen per os under anvendelse af sædvanlige metoder og på rotter og mus. Værdierne for LD_{50} var fra 1320 til 1940 mg/kg for rotter og fra 910 til 1430 mg/kg for mus.

35

De sædvanlige afprøvninger til kontrol af mutagenese og clastogenese (Ames test, micronucleus test og lymphocytkulturer) var negative.

5 BAKTERIOLOGI

A) Man bestemte den antibakterielle aktivitet af forbindelserne ifølge opfindelsen over for forskellige mikroorganismer, således som det er beskrevet i det følgende.

10

Man fremstillede seriemæssige fortyndinger af forbindelser med formlen I, som skulle afprøves, samt af referenceforbindelser i en hjernehjerteinfusionsvæske (Oxoid TM CM225) i dobbelttrin ud fra 1000 µg/ml og ned til 0,5 µg/ml.

15

Afprøvningsorganismerne blev dyrket på Trypton Soya Agar (TSA, Oxoid TM CM131) og afprøvet for levedygtighed og renhed. Derpå fremstillede man standardiserede inocula ved at inoculere skråkulturer af TSA og inkubere ved 37 °C i 24 timer. Den derved opnåede bakterielle vækst blev derpå fjernet ved tilsætning af sterilt fysiologisk saltopløsning og rystning med glaskugler. Suspensionerne af organismerne blev derpå standardiseret, således at de førte til 50% transmission ved 520 nm på et spektrofometer af typen SP600. Kalibreringskurver viste, at dette førte til ca. 10^8 kolonidannende enheder pr. ml.

20

25

30

Aliquoteportioner på 0,1 ml af disse suspensioner blev derpå anvendt til at inoculere hver af de tidligere fremstillede seriemæssige fortyndinger af de pågældende forbindelser i hjernehjerteinfusionsvæskan.

35

De forskellige serier af fortyndinger blev incuberet ved 37 °C i 24 timer og derpå inspiceret for tilstedeværelsen eller for fraværet af vækst, hvilket fremgik af det pågældende substrats uklarhedsgrad. Den laveste koncentra-

tion, som ikke viste nogen vækst af afprøvnings-organismen, opnoteres som den minimale inhibitions-koncentration (MIC) for den pågældende forbindelse over for den pågældende mikroorganisme.

5

Hver af de rør, der ikke viste nogen vækst, blev derpå videredyrket på plader af Trypton Soya Agar og inkuberet ved 37 °C i 24 timer. Pladerne blev derpå inspiceret for tilstedeværelsen eller fraværet af vækst på de punkter, hvor inoculeringen havde fundet sted. Den laveste koncentration af den forbindelse, der skulle afprøves, som ikke viste nogen vækst ved videredyrkningen, opnoteres som den minimale mikrobiocide koncentration (MMC). Værdierne MIC og MMC er udtrykt i µg/ml.

15

De opnåede resultater er vist i den efterfølgende tabel I i sammenligning med resultaterne opnået for to referencer-forbindelser, nifuroxazid og pipemidinsyre. De i tabellen afvendte forkortelser har følgende betydning:

20

S.a.	: Staphylococcus aureus	ATCC 6538
S.p.	: Streptococcus pyrogenes	NCTC 8198
P.a.	: Pseudomonas aeruginosa	ATCC 9027
E.c.	: Escherichia coli	NCTC 8196
25 P.m.	: Proteus mirabilis	NCTC 8559
S.e.	: Salmonella enteritidis	NCTC 6676
S.b.	: Shigella boydii	NCTC 9328
Nif.	: Nifuroxazid	
Pip.	: Pipemidinsyre	
30 T.M.	: Afprøvet mikroorganisme.	

På samme vis bestemte man den anti-bakterielle aktivitet af 1,4-dihydro-3-carboxy-6,8-difluoro-7-methyl-1-ethyl-4-oxoquinolin, som kendes fra USA patentskrift nr. 4 327 101. Resultatet fra denne test vises i tabel II.

35

TABEL I

	Forbindelse	T.M.	S.a.	S.p.	P.a.	E.c.	P.m.	S.e.	S.b.
5	Nif.	MIC	8	1	500	4	500	500	8
		MIC	8	1	500	4	500	500	8
	Pip.	MIC	2	4	1	4	4	4	4
		MMC	250	125	16	4	8	8	4
10	1	MIC	32	16	32	8	1	2	1
		MMC	32	32	64	8	2	4	1
	2	MIC	4	32	8	32	4	4	8
		MMC	8	32	8	32	8	8	16
15	3	MIC	4	2	8	4	32	32	8
		MMC	8	4	16	8	32	32	8
	4	MIC	64	4	8	64	1	2	32
		MMC	64	4	16	64	2	4	32
20	5	MIC	16	8	2	64	16	125	32
		MMC	64	32	2	64	32	125	32
	6	MIC	8	16	4	64	8	4	8
		MMC	16	16	8	64	8	4	8
25	7	MIC	8	32	8	1	2	2	16
		MMC	8	64	8	2	4	4	32

TABEL II

	Forbindelse	T.M.	S.a.	S.p.	P.a.	E.c.	P.m.	S.e.	S.b.
30	1,4-dihydro-3-carboxy- 6,8-difluoro-7-methyl- 1-ethyl-4-oxoquinolin	MiC	8	32	16	32	2	4	4
		MMc	16	32	16	32	2	8	8

B) Den bakteriostatiske aktivitet af forbindelserne ifølge opfindelsen er ligeledes blevet afprøvet over for mikroorganismer, som i særlig grad er bragt i relation til gastro-enteritis.

5 Dette eksperiment blev gennemført i såkaldt Mueller - Hilton gelatine, idet man opløste de forbindelser, der skulle afprøves, i dimethylsulfoxid (der indgik en kontrolprøve af dimethylsulfoxid) i stigende koncentration
10 fra 0,01 til 100 μ g pr. mg/ml. De anvendte stammer var Vibrio Cholerae (3 stammer henholdsvis fra Europa, Afrika og Sydøstasien), Vibrio parahemolyticus, Vibrio alginolyticus, Aeromonas hydrophila Sobria samt Salmonella. Man fandt den minimale inhiberende koncentration for de 7
15 forbindelser ifølge opfindelsen, som værende mellem 0,5 og 1 μ g pr. mg/ml over for Salmonella stammen og mellem 0,1 og 0,5 μ g pr. mg/ml for de øvrige stammer, hvilket antyder en kraftig bakteriostatisk aktivitet.

20 C) Dette eksperiment blev gennemført med en afprøvning in vivo på hold på hver 10 SWISS mus, som vejede ca. 20 g, og som blev fodret peroralt med forbindelserne ifølge opfindelsen. Man anvendte 3 doseringer for hver forbindelse, og man opsamlede urinen for hver gruppe af dyr til
25 bedømmelse af deres baktericide aktivitet over for kulturer af Vibrio Cholerae Ogawa (10^6 pr. ml) under anvendelse af Mueller - Hinton gelatine. Aktiviteten blev bedømt efter 24 timers inkubering ved 37 °C under anvendelse af diameteren i mm af inhiberingen af den pågældende
30 stamme omkring det punkt, hvor den var introduceret i gelatinen. En negativ kontrolforbindelse (Nifuroxazid) og en positiv kontrolforbindelse (Pipemidinsyre) blev anvendt som referensemateriale. De til musene indgivne doseringer var på 0,5, 1 og 2,5 μ g/g for forbindelserne i
35 overensstemmelse med eksemplerne 1 til 5, samt 1, 2,5 og 5 μ g/g for forbindelserne ifølge eksemplerne 6 og 7, som forekom at være mindre aktive i det forudgående experi-

ment.

I det nærværende eksperiment målttes den effektive dosis (ED₅₀) af forbindelserne ifølge opfindelsen som værende
5 ca. 1 µg/g for forbindelserne ifølge eksemplerne 1-5 mellem 1 og 2,5 µg/g for forbindelserne ifølge eksemplerne 6 og 7.

Pharmacologi (sammenligning)

10

D) De farmakologiske parametre blodkoncentration og halveringstid for den aktive forbindelse blev målt. Den aktive forbindelse var enten en forbindelse ifølge opfindelsen (forbindelse A og C) eller en forbindelse, der
15 kendes fra den til grund for opfindelsen liggende kendte teknik (forbindelse B).

Til eksperimentet benyttedes 3 x 6 Beaglehunde. De aktive forbindelser blev administreret i gelatinekapsler og hver
20 hund fik en dosis i forhold til sin kropsvægt på 20 mg/kg.

Hundene fik tappet blod fra saphenousvenen på indgivelsestidspunktet og igen på følgende tider regnet fra indgivelsestidspunktet: 10, 20, 30 minutter, 1, 2, 3, 4, 6,
25 8, 10, 12, 24 og 48 timer. Hver blodprøve blev analyseret med HPL chromatografi.

Aktiv forbindelse

30

A: (ifølge opfindelsen)

1,4-dihydro-3-carboxy-6,8-difluoro-1-ethyl-4-oxo-quinolin

35

B: (kendt fra US patentskrift nr. 4 327 101)

1,4-dihydro-3-carboxy-6,8-difluoro-7-methyl-1-ethyl-4-oxo-quinolin

C: (ifølge opfindelsen)

1,4-dihydro-3-carboxy-6,8-difluoro-1-(2-fluorethyl)-4-oxo-quinolin

- 5 Resultaterne vises i tabellerne for hver enkelt forbindelse.

Tabellerne III viser plasmakoncentrationen af testforbindelsen målt på de førnævnte tider efter indgivelse.

10

Tabellerne IV viser den maksimale koncentration af de aktive forbindelse i blodet, tidspunktet for den maksimale koncentration (max. tid), halveringstiden og det eksperimentelle målte areal af kurven viser variationen af koncentrationen af den aktive forbindelse i blod over tidsforløbet (eksperimentelt areal).

15

Testresultaterne viser at forbindelserne ifølge den foreliggende opfindelse (forbindelse A og C) har en meget højere koncentration i blodet end forbindelsen fra den nærmestliggende teknik (forbindelse B). Koncentrationen af forbindelserne A og C ligger ca. en faktor 3 højere end forbindelse B.

20

Resultaterne viser også at halveringstiden for forbindelserne A og C er meget længere end for forbindelse B. Halveringstiden for forbindelse A er således omtrent en faktor 9 længere end for forbindelse B og halveringstiden for forbindelse C er omtrent en faktor 5 længere end for forbindelse B.

25

30

35

Forbindelse ATABEL III

5	Tid	Plasmakoncentration (i mg/l)					
		Hund 1	2	3	4	5	6
	10'	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02
	20'	<0,02	1,65	0,26	0,03	0,16	1,33
	30'	0,07	12,50	3,33	0,04	3,28	5,08
10	1 h	7,92	36,50	21,64	0,04	12,24	17,74
	2 h	26,54	38,85	24,07	43,86	42,74	33,38
	3 h	42,24	53,19	20,83	48,15	20,90	71,25
	4 h	53,22	54,95	41,86	46,10	26,49	53,95
15	6 h	37,45	49,56	51,05	30,09	38,17	36,66
	8 h	24,49	33,34	28,46	20,73	24,00	30,74
	10 h	18,60	30,54	26,47	16,38	14,59	25,76
20	12 h	11,75	25,25	20,49	12,79	12,81	19,86
	24 h	10,08	25,05	16,55	15,00	11,88	22,44
	48 h	5,96	10,82	6,38	9,35	7,09	11,78

25

30

35

Forbindelse ATABEL IV

	Hund	Max. Koncentration (mg/l)	Max. tid (h)	Halve- rings- tid (h)	Eksperimen- talt areal (cm ²)
5	1	53,22	4	36	653
10	2	54,95	4	27	1108
	3	51,05	6	21	873
	4	48,15	3	57	707
	5	42,74	2	30	697
15	6	71,25	3	39	1071
	gennemsnit	53,56	3,7	35	851,5
	σ	9,7	1,36	12,5	199,3

20

25

30

35

Forbindelse BTABEL III

	Tid	Plasmakoncentration (i mg/l)					
		Hund 1	2	3	4	5	6
5	10'	<0,02	2,2	<0,02	<0,02	1,3	0,5
	20'	2,4	5,2	1,5	<0,02	4,5	3,4
	30'	2,6	8,1	3,2	1,2	6,3	4,1
10	1 h	14,0	10,0	11,5	5,9	9,1	12,8
	2 h	14,6	21,6	15,2	17,5	14,7	16,7
	3 h	15,0	21,4	16,3	18,2	15,9	15,5
	4 h	12,5	16,2	13,5	15,4	10,1	13,1
15	6 h	10,8	7,4	11,6	13,1	8,9	10,2
	8 h	6,6	5,2	7,1	10,2	5,1	7,4
	10 h	3,1	2,8	3,3	4,3	2,3	2,6
20	12 h	1,6	1,4	1,7	2,5	1,2	1,4
	24 h	0,6	0,36	0,8	1,0	0,4	0,6
	48 h	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02

25

30

35

Forbindelse BTABEL IV

	Hund	Max. Koncentration (mg/l)	Max. tid (h)	Halve- rings- tid (h)	Eksperimen- talt areal (cm ²)
5	1	15,0	3	4,3	130
10	2	21,6	2	3,5	150
	3	16,3	3	4,1	125
	4	18,2	3	3,8	120
	5	15,9	3	3,9	100
15	6	16,7	2	4,5	110
	gennemsnit	17,3	2,7	4,0	122
	σ	2,4	0,5	0,4	17,2

20

25

30

35

Forbindelse CTABEL III

5	Tid	Plasmakonzentration (i mg/l)					
		Hund 1	2	3	4	5	6
10	10'	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02
	20'	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02
	30'	2,16	5,22	0,08	6,34	0,05	11,38
15	1 h	11,34	11,11	0,12	12,47	0,06	20,53
	2 h	30,41	24,59	21,23	40,87	29,18	50,53
	3 h	33,27	26,70	29,13	39,68	41,72	54,52
	4 h	30,47	29,28	38,02	47,82	44,20	51,25
20	6 h	23,72	58,14	37,15	29,25	40,66	41,06
	8 h	18,74	43,16	30,43	17,73	30,44	35,75
	10 h	13,18	20,60	22,17	10,81	21,71	26,12
25	12 h	13,93	15,89	19,64	18,46	11,07	23,25
	24 h	7,79	17,95	19,48	12,44	12,56	11,54
	48 h	2,35	9,42	5,27	2,49	8,30	4,24

30

35

35

Forbindelse CTABEL IV

Hund	Max. Koncentration (mg/l)	Max. tid (h)	Halve- rings- tid (h)	Eksperimen- talt areal (cm ²) h x mg/ml
1	33,27	3	14,7	495,8
2	58,14	6	42,5	896,5
3	37,15	6	17,7	838,4
4	47,82	4	15,1	662,3
5	44,20	4	74,3	726,0
6	54,52	3	13,7	828,3
gennemsnit	45,85	4,33	29,7	741,2
σ	9,66	1,36	24,4	146,8

UDFØRELSESFORM - POSOLOGI

5 Ved behandling af mennesker kan forbindelserne ifølge den foreliggende opfindelse foreligge som tabletter eller gelatinekapsler indeholdende 0,1 - 0,5 g aktiv forbindelse med formlen I pr. enhedsdosering til brug ved peroral indgift. Sædvanlig posologi er 0,5 - 2 g pr. døgn.

10 Udførelsesformer til indsprøjtningbrug inkluderer ampuller på hver 0,1 g af den aktive forbindelse med formlen I, som skal bringes i suspension umiddelbart før indsprøjtningen finder sted. Posologi: 1 - 3 ampuller pr. dag.

15

20

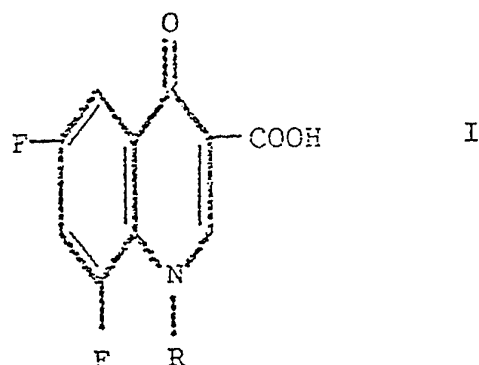
25

30

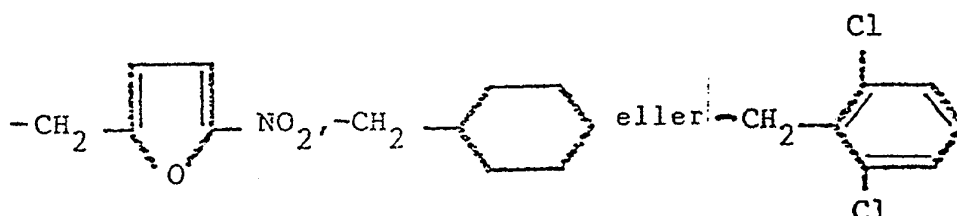
35

P a t e n t k r a v :

1. 1,4-dihydro-3-carboxy-6,8-difluor-4-oxoquinolin-deri-
vater, k e n d e t e g n e t ved, at de har formelen:



hvor i R betyder $-C_2H_5$, C_2H_4F , $-CH_2-O-CH_2-CH_2OH$, $-CH_2-$ 



2. Fremgangsmåde til fremstilling af 1,4-dihydro-3-carboxy-6,8-difluor-4-oxoquinolin-derivaterne ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at man i dimethylformamid ved 70-95 °C i 12-24 timer omsætter 1,4-dihydro-3-ethoxycarbonyl-6,8-difluor-4-oxoquinolin med et overskud af en forbindelse RX, hvor R har den i krav 1 angivne betydning og X betyder Cl, Br eller I, såsom 2-5 mol RX pr. mol quinolin-forbindelse, i nærvær af K_2CO_3 , hvorpå man under tilbagesvaling hydrolyserer det således opnåede 1,4-

dihydro-3-ethoxycarbonyl-6,8-difluor-1-R-4-oxoquinolinderivat med HCl til dannelse af en forbindelse med formlen I.

- 5 3. Farmaceutisk præparat, k e n d e t e g n e t ved, at det indeholder mindst ét 1,4-dihydro-3-carboxy-6,8-difluor-1-R-4-oxoquinolin-derivat ifølge krav 1 i kombination med en farmaceutisk acceptabel excipiens eller et bærestof.

10

15

20

25

30

35