



SUOMI-FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(B) (11) KUULUTUSJULKAISU UTLAGGNINGSSKRIFT

88618

C (40) Patentti myönnetty
Patent meddelat 10 06 1993
(51) Kv.1k.5 - Int.cl.5

C 07D 513/04 // (C 07D 513/04, 221:00, 283:00)

(21) Patenttihakemus - Patentansökning	885128
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag	07.11.88
(24) Alkuperäisyys - Löpdrag	07.11.88
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	08.05.89
(44) Nähtävääksipanon ja kuul.julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	26.02.93
(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet	07.11.87 JP 62-281550 P

(71) Hakija - Sökande

1. Nippon Shinyaku Co., Ltd., 14 Kisshoin Nishinosho Monguchicho, Minami-ku, Kyoto 601, Japan, (JP)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1. Kise, Masahiro, Higashiiru Tominokoji Anayekoji-dori, Nakakyo-ku, Kyoto 604, Japan, (JP)
2. Kitano, Masahiko, 9-4 Donouecho, Matsugasaki, Sakyo-ku, Kyoto 606, Japan, (JP)
3. Ozaki, Masakuni, 7-25 Mitani, Terada, Joyo City 610-01, Japan, (JP)
4. Kazuno, Kenji, 151-16 Kohirai, Rittcho 520-30, Japan, (JP)
5. Matsuda, Masato, 19-16 Seifucho, Otsu City 520-02, Japan, (JP)
6. Shirahase, Ichiro, Nippon Shinyaku Yamashina Dormitory, 39 Sakanotsujicho, Oyake, Yamashinaku, Kyoto 607, Japan, (JP)
7. Segawa, Jun, Daiichi Rakusei Haitsu 405, 9 Biwacho, Karahashi, Minami-ku, Kyoto 601, Japan, (JP)

(74) Asiamies - Ombud: Seppo Laine Ky

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

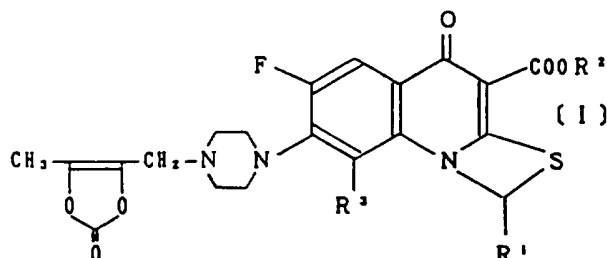
Menetelmä uusien terapeuttisesti käyttökelpoisten
6-fluori-7-/4-(5-metyyli-2-okso-1,3-dioksolen-4-yyli)metyyli-1-piperatsinyyli-/4-okso-4H-
/1,3/tiatseto/3,2-a/kinoliini-3-karboksyylihappojohdannaisien valmistamiseksi
Förfarande för framställning av nya terapeutiskt användbara
6-fluor-7-/4-(5-metyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)-metyl-1-piperazinyli-/4-oxo-4H-/1,3/tiazeto
/3,2-a/kinolin-3-karboxylsydraderivat

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

FI C 87076 (C 07D 513/04), EP B 249043 (C 07D 513/04), EP B 191390 (C 07D 405/14),
EP B 58392 (C 07D 513/04), US A 4455310 (A 61K 31/495), ZA C 8703179

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Keksintö koskee menetelmää uusien terapeuttisesti käyttökelpoisten yleiskaavan (I)



mukaisten 4-okso-4H-(1,3)tiazeto(3,2-a)kinoliini-3-karboksyylihappojohdannaisien ja niiden farmakologisesti hyväksyttävien suolojen valmistamiseksi, jossa kaavassa

R¹ on vety, alkyylitai substituoitu tai substituoimaton fenyyli,

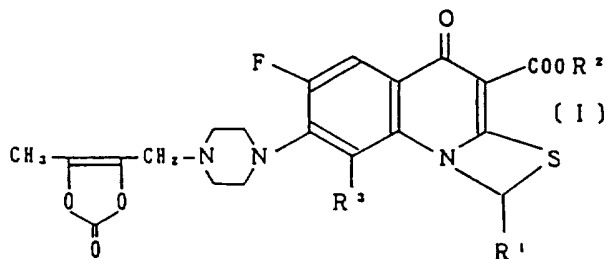
R² on vetytai alkyylitai,

R³ on vety, halogeenitai alkoksi.

Yleiskaavan (I) mukaiset yhdisteillä on bakteerinvastainen vaikutus ja etenkin niitä voidaan käyttää Pseudomonas

aeruginosa ja erilaisten gram-positiivisten ja gram-negatiivisten bakteerien aiheuttamien tulehdussairauksen hoitoon.

Uppfinningen avser ett förfarande för framställning av nya terapeutiskt användbara 4-oxo-4H-(1,3)thiazeto(3,2-a)kinolin-3-karboxylsyra-derivat med den allmänna formeln (I)



vari

R¹ är väte, alkyl eller en substituerad eller osubstituerad fenyl,

R² är väte eller alkyl, och

R³ är väte, halogen eller alkoxi,

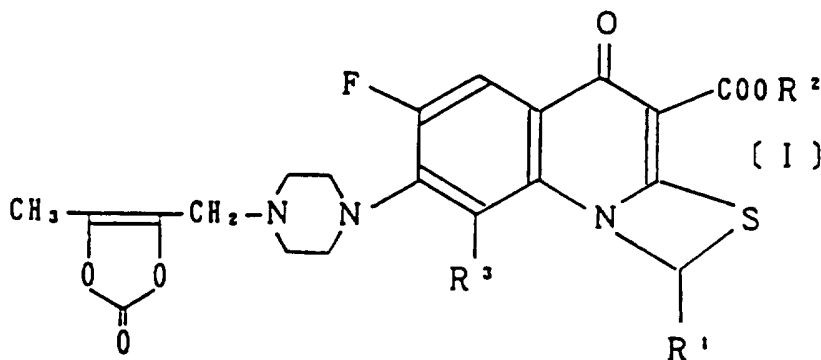
samt farmakologiskt godtagbara salt därav.

Föreningarna med den allmänna formeln (I) uppvisar en antibakteriell aktivitet och de kan framförallt användas för behandling av infektionssjukdomar orsakade av *Pseudomonas aeruginosa* och olika gram-positiva och gram-negativa bakterier.

Menetelmä uusien terapeuttisesti käyttökelpoisten 6-fluori-7-[4-(5-metyyli-2-okso-1,3-dioksolen-4-yyli)metyyli-1-piperatsinyyli]-4-okso-4H-[1,3]tiatseto[3,2-a]kinoliini-3-karboksylihappojohdannaisten valmistamiseksi

Esillä oleva keksintö liittyy uusiin tiatsetokinoliinikarboksylihappojohdannaisiin, joilla on bakteerinvastainen aktiivisuus ja jotka soveltuvat erilaisten tartuntasairausten hoitoon.

Täsmällisemmin sanottuna keksintö koskee menetelmää kaavan I



mukaisten kinoliinikarboksylihappojohdannaisten ja niiden fysiologisesti hyväksyttävien happoadditiosuolojen valmistamiseksi, jossa kaavassa

R^1 on vety, suora tai haarautunut C_{1-4} -alkyyli, fenyyli tai halogeenisubstituoitu fenyyli,

R^2 on vety tai suora tai haarautunut C_{1-4} -alkyyli, ja

R^3 on vety, halogeeni tai suora tai haarautunut C_{1-4} -alkoksi.

Gram-negatiivisten bakteerien aiheuttamien tartuntasairausten hoitoon on synteettisinä bakteerinvastaisina aineina laajalti käytetty nalidiksihappoa, piromidiinihappoa, pipemidiinihappoa, enoksasiinia (AT-2266), ofloksasiinia (DL-8280) ja sentapaisia aineita. Nämä eivät kuitenkaan anna tyydyttäviä tuloksia gram-positiivisten bakteerien aiheuttamien tartuntujen ja viimeisten vuosien aikana yleistyneiden, vaikeasti parannettavien *Pseudomonas aeruginosa*:n aiheuttamien kroonisten tartuntasairausten hoidossa. Tämän ongelman poistamiseksi

on syntetisoitu lukuisia yhdisteitä ja tehty useita patenttihakemuksia.

Esillä olevan hakemuksen keksijät ovat myös syntetisoineet lukuisia yhdisteitä ja todenneet, että kinoliinikarboksyylihapoilla on erinomainen bakteerinvastainen vaikutus. Keksijät ovat jo panneet vireille patenttihakemuksen (JP-patenttihakemus 79993/1987).

Vaikka näillä bakteerinvastaisilla aineilla on erinomainen vaikutus, eivät ne ole tyydyttäviä mitä tulee niiden hyötyosuuteen.

Tämän ongelman ratkaisemiseen tähdänneiden jatkotutkimustensa aikana ovat keksijät löytäneet yhdisteryhmän, jolla on parempi hyötyosuus kuin yllä mainituilla yhdisteillä, ja tehneet esillä olevan keksinnön.

Esillä olevan keksinnön tarkoituksena on saada aikaan uusia lääkeaineita, joilla on parempi hyötyosuus kuin tunnetuilla synteettisillä bakteerinvastaisilla aineilla.

Esillä olevan hakemuksen mukaiset yhdisteet ovat uusia, eikä niitä ole esitetty aikaisemmin kirjallisuudessa. Niiden tunnusomaiset piirteet mitä tulee kemialliseen rakenteeseen liittyvät seuraavan kahteen kohtaan:

1. 2-merkaptokinoliini-rungon typpi- ja rikkiatomien välinen rengas käsittää tiatsetidiinin ja
2. Kinoliinirungon 6- ja 7-asemat on substituoitu fluorilla ja vastaavasti N-(5-metyyli-2-okso-1,3-dioksolen-4-yyli)metyylillä.

Yleisessä kaavassa (I) esiintyvät substituentit R^1 ja R^2 merkitsevät alkyyleinä alempaa alkyylia, joko suoraa tai haarautunutta ketjua, jossa on 1 - 4 hiiliatomia. Esimerkkeinä

tällaisista mainittakoon metyyli, etyyli, n-propyyli, isopropyli, n-butyli, isobutyli, sek-butyli ja tert-butyli.

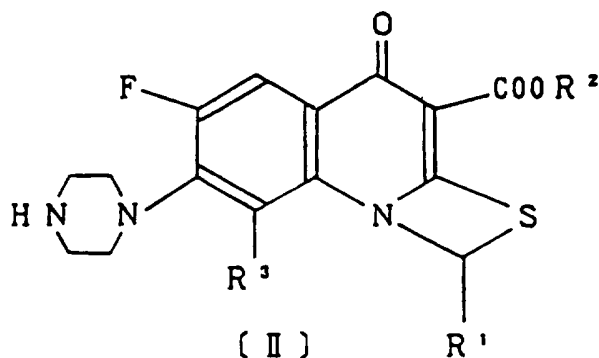
Edustaessaan fenyyliä R^1 voi käsittää substituentteina yhden tai useamman halogeenin (esim. fluorin, kloorin, bromin, jodin, jne.) ja näistä on fluori edullinen.

Substituentin R^3 edustamat alkoksiryhmät ovat joko suoria tai haarautuneita ja käsittävät 1 - 4 hiiliatomia, kuten metoksi, etoksi, n-propoksi, isopropoksi, n-butoksi, isobutoksi, sek-butoksi, tert-butoksi.

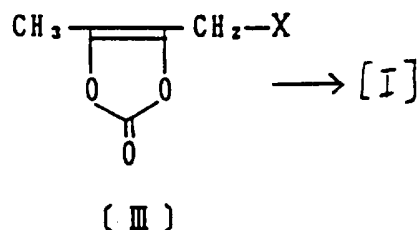
Halogeeneista mainittakoon esimerkkeinä kloori, bromi, jodi ja fluori, joista fluori on erityisen edullinen.

Esillä olevan keksinnön kaavan (I) mukaisten yhdisteiden suolat on muodostettu esimerkiksi mineraalihappojen, kuten suolahapon, rikkihapon, typpihapon, fosforihapon, fluorivetyhapon, bromivetyhapon kanssa, tai orgaanisten happojen, kuten muurahaishapon, etikkahapon, viinihapon, maitohapon, sitruunahapon, fumaarihapon, maleiinihapon, meripihkahapon, metaanisulfonihapon, etaanisulfonihapon, bentseenisulfonihapon, tolueenisulfonihapon, naftaleenisulfonihapon, kamferisulfonihapon kanssa.

Keksinnön mukaiset uudet terapeuttisesti käyttökelpoiset yleiskaavan (I) mukaiset tiatsetokinoliinikarboksyylihappojohdannaiset ja niiden farmakologisesti hyväksyttävät happoadditiosuolat valmistetaan saattamalla yleiskaavan (II)



mukainen yhdiste, jossa kaavassa R^1 , R^2 ja R^3 merkitsevät samaa kuin yllä, reagoimaan yleiskaavan (III)



mukaisen yhdisteen kanssa, jossa X edustaa halogeenia,

ja haluttaessa hydrolysoidaan kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa R^2 on alkyyli ja R^1 ja R^3 merkitsevät samaa kuin yllä, vastaavaksi kaavan (I) mukaiseksi yhdisteeksi, jossa R^2 on vety ja R^1 ja R^3 merkitsevät samaa kuin yllä,

ja/tai haluttaessa vaihtoesteröidään kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa R^2 on alkyyli ja R^1 ja R^3 merkitsevät samaa kuin yllä, vastaavaksi kaavan (I) mukaiseksi yhdisteeksi, jossa R^2 on jokin muu alkyyli ja R^1 ja R^3 merkitsevät samaa kuin yllä,

ja/tai haluttaessa esteröidään saatu kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa R^2 on vety ja R^1 ja R^3 merkitsevät samaa kuin yllä, vastaavaksi kaavan (I) mukaiseksi yhdisteeksi, jossa R^2 on alkyyli ja R^1 ja R^3 merkitsevät samaa kuin yllä,

ja/tai haluttaessa muunnetaan saatu kaavan (I) mukainen yhdiste farmakologisesti hyväksyttäväksi happoadditiosuolaksi.

Kaavan (I) mukaisen yhdisteen muodostamiseksi saatetaan kaavan (II) mukainen yhdiste reagoimaan kaavan (III) mukaisen yhdisteen kanssa reaktiolle inaktiivisessa liuottimessa tai ilman tällaisen liuottimen läsnäoloa emäksen (esim. natriumkarbonaatin, kaliumkarbonaatin, natriumbikarbonaatin, kaliumbikarbonaatin, trietyyliamiinin jne.) läsnäollessa, tavallisesti $-20^\circ \dots +80^\circ \text{C}$:n lämpötilassa, edullisesti lämpötilassa, joka on -5°C :n ja huoneenlämpötilan välissä.

Esimerkkeinä käytetyistä liuottimista voidaan etenkin mainita aproottiset liuottimet, kuten N,N-dimetyyliformamidi, dimetyylisulfoksidi, eetterit, kuten diglyymi, jne.

Yhdisteen (III) määrä on edullisesti ekvimolaarinen yhdisteen (II) määrän kanssa tai sitä on yhden moolin ylimäärä suhteessa yhdisteeseen (II). Reaktioaika vaihtelee lähtöaineiden luonteen ja määrän, liuottimien, emästen, jne. sekä reaktiolämpötilan mukaan. Yleensä se on kuitenkin 2...20 tuntia.

Kun yllä esitetyllä menetelmällä valmistettu yhdiste on esteri (R^2 on alkyyli), voidaan se haluttaessa hydrolysoida vastaavaksi karboksyylihapoksi (R^2 on vety). Hydrolyysi voidaan suorittaa huoneenlämpötilassa...110°C:ssa käyttämällä hapon suurta ylimäärää. Happoina mainittakoon rikkihappo, savuava rikkihappo, suolahappo, vetybromidihappo, vetybromidihappo/etikkahappo, kloorisulfonihappo, polyfosforihappo, jne.). Hapon määrä on edullisesti 10...20 kertaa liuottimen määrä.

Esteri voidaan edelleen kuumentaan 60°...150°C:ssa, edullisesti 100°...110°C:ssa sekoittaen 10-...100-kertaisessa määrässä haluttua esterää vastaavaa alkoholia väkevän rikkihapon katalyyttisen määrän läsnäollessa, jolloin esteri voidaan muuntaa halutuksi toiseksi esteriksi.

Kun valmistettu yhdiste on karboksyylihappo (toisin sanoen R^2 on vety), se voidaan haluttaessa esteröidä halutuksi esteriksi (toisin sanoen R^2 on alkyyli). Tämä esteröintireaktio voidaan suorittaa sinänsä tunnetulla tavalla kuten esimerkiksi käyttämällä tionyylikloridia ja alkoholia, kondensaatioainetta (esim. disyklokarbodi-imidiä) ja alkoholia, tai alkyylihalideja ja alkoholaatteja. Kun saatu yhdiste on karboksyylihapon muodossa, voidaan sitä käyttää farmakologisesti hyväksyttävän suolan, esim. natrium- tai kaliumsuolan muodossa.

Molemmat lähtöaineet (II) ja (III) ovat tunnettuja, ja ne on

esitetty JP-hakemuksessa 79993/1987 ja vastaavasti JP-kuulutuskjulkaisussa 57/203067.

Valmistettu kaavan (I) mukainen yhdiste voidaan sellaisenaan eristää ja puhdistaa sinänsä tunnetulla menetelmällä, kuten konsentroimalla, pH-muunnolla, siirtämällä se toisen liuottimeen, liuotinuutolla, kiteyttämällä, uudelleenkiteyttämällä, jakotislaamalla, kromatografialla, jne.

I Koe-esimerkki

Seuraavassa annetaan farmakologisten kokeiden tulokset, jotka osoittavat keksinnön mukaisten yhdisteiden käyttöalan.

1. Kasvua ehkäisevien konsentraatioiden minimimäärän (MIC) määritykset

Koemenetelmä: Japan Chemotherapeutic Society-nimisen yhdistyksen vakiomenetelmää noudattaen [Chemotherapy, 29 (1981) No. 1, 76-79] käytettiin agarilevyn laimennusmenetelmää MIC:n määrittämiseksi. Käytettiin siten lihalientä herkkyyden mittauksiin ja bakteeripitoinen liuos, jota viljeltiin 37°C:n lämpötilassa 18 tuntia, laimennettiin liemellä pitoituuteen 106 CFU/ml. Tähän istutettiin mikroplantterilla agaralusta, joka sisälsi herkkyyden mittauksiin tarkoitettua lääkettä. Viljelyä jatkettiin 18 tuntia 37°C:ssa ja MIC mitattiin. Ofloksasiinia käytettiin vertailu-/kontrolliaineena. Tulokset on annettu taulukossa 1. On ilmeistä, että esillä olevan keksinnön mukaisilla yhdisteillä on *Pseudomonas aeruginosa*:a ja sekä gram-positiivisia että gram-negatiivisia bakteerejä vastaan kohdistuva voimakas bakteerinvastainen aktiivisuus.

Mainittakoon vielä, että esillä olevien yhdisteiden (5-metyyli-2-okso-1,3-dioksolen-4-yyli)metyyli-tähde vapautuu helposti agaralustasta. Tästä syystä taulukossa 1 on ilmoitettu 6-fluori-1-metyyli-4-okso-7-(1-piperatsinyyli)-4H-[1,3]tiatseto[3,2-a]kinoliini-3-karboksyylihapon MIC-konsentraatiot.

Taulukko 1.

	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	
	Keksinnön mukaiset yhdisteet	Vertailu/kontrolli
<i>Stafylococcus aureus</i> 209-P JC -1	0,1	0,39
<i>Streptococcus pyogenes</i> S-23	0,39	1,56
<i>Streptococcus pneumoniae</i> tyyppi I	0,39	1,56
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	0,05	0,1
<i>Escherichia coli</i> NIHJ JC-2	0,0125	0,1
<i>Klebsiella pneumoniae</i> NCTC 9632	0,0125	0,05
<i>Serratia marcescens</i> IFO 3736	0,2	0,78
<i>Proteus mirabilis</i> IFO 3849	0,025	0,39
<i>Shigella flexneri</i> 2a EW-10	0,0125	0,025
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> IFO 3445	0,2	1,56

Esillä olevan keksinnön mukaisista yhdisteistä käytettiin esimerkin 2 mukaista yhdistettä. Vertailu/kontrolliyhdisteenä käytettiin kuten yllä mainittiin ofloksasiina.

II Vaikutus hiiren tartuntasairauksiin

Koemenetelmä: *E. coli* KC-14 ja *P. aeruginosa* E-2 suspendoitiin 5 %:seen musiiniin ja 0,5 ml tätä suspensiota ruiskutettiin intraperitoneaalisesti ddY-kannan koiraspuolisiin hiiriin (ruumiinpaino noin 20 g, 4 viikon ikäiset, 10 hiirtä ryhmässä). Istutetun bakteerin määrä oli $5,1 \times 10^4$ CFU/hiiri *E. coli*:n kohdalla ja $7,5 \times 10^4$ CFU/hiiri *P. aeruginosa*:n kohdalla. Lääke annettiin suun kautta yhden kerran 2 tuntia istutuksen jälkeen, ja eloon jääneiden hiirten lukumäärästä laskettiin Probit:n menetelmää käyttäen ED_{50} -luku. Vertailu-/kontrolliyhdisteenä käytettiin ofloksasiinia. Tulokset on esitetty taulukossa 2.

Taulukko 2.

Koeyhdiste (esim. nro)	ED ₅₀	(mg/hiiri)
	<i>E. coli</i>	<i>P. aeruginosa</i>

1	-	0,354
2	0,0078	0,154
3	0,0078	0,125
4	0,0078	0,125
8	0,0078	0,125
14	0,0152	0,427

Ofloksasiini	0,011	0,692

On ilmeistä, että esillä olevan keksinnön mukaisilla yhdisteillä on voimakas terapeutti-
vaikutus hiirten tartuntasairauksia vastaan.

Yllä esitetyistä tiedoista ja tuloksista käy selvästi ilmi, että esillä olevan keksinnön mukaiset yhdisteet ovat tehokkaita huomattavasti pienemmissä annoksissa kuin tavalliset bakteerinvastaiset aineet. Tämä ei koske pelkästään *P. aeruginosa*:a vaan myös sekä gram-positiivisia että gram-negatiivisia bakteerejä. Yhdisteillä on lisäksi laaja antibakteerinen kirjo.

Bakteerienvastaiset ominaisuudet omaavia kinoliinnikarboksyylihappojohdannaisia tunnetaan ennestään esim. EP-patenttijulkaisusta 249 043 ja 191 390 sekä US-patenttijulkaisusta 4 455 310. Esillä olevan menetelmän avulla valmistettavilla yhdisteillä on kuitenkin näitä yhdisteitä paremmat ominaisuudet, kuten seuraavassa esitettävistä vertailevista koetuloksista käy ilmi.

Vertailukokeisiin valittiin esillä olevan hakemuksen esimerk-

kien 2 (alla merkitty *1) ja 14 (= *3) mukaiset yhdisteet. EP-julkaisusta 249 043 valittiin sivulla 30 (rivit 16-20) ja sivulla 6 (rivit 18-20) esitetyt yhdisteet (yhdisteet *2 ja vastaavasti *4)

III Yhdisteiden *1 ja *2 vertailu

Tämä koe suoritettiin vastaavalla tavalla kuin yllä koe II seuraavin poikkeuksin:

- vertailukokeissa käytetyt mikro-organismit ja niiden määrät olivat:

E. coli KC-14 $5,7 \times 10^5$ (CFU/hiiri + 5 % mutiinia)
P. aeruginosa E-2 $1,08 \times 10^5$ (CFU/hiiri + 5 % mutiinia)

- yhdisteet annettiin suun kautta (kerran) 1 tunti ymppäyksen jälkeen.

Taulukko 3.

Käytetty yhdiste	ED ₅₀ (mg/kg)	
	<i>E. coli</i>	<i>P. aeruginosa</i>
Esillä olevan hake- ksen esim. 2 mukainen yhdiste (= *1)	0,66 (0,46-0,92)	7,34 (4,55-10,16)
EP-julkaisun 249043 muk. yhdiste, sivu 30 rivit 16-20 (= *2)	4,67 (2,87-6,41)	82,73 (64,40-103,92)

Suluissa on esitetty 95 %:n luotettavuustason tulokset

IV Yhdisteiden *3 ja *4 vertailu

Toinen koe, jossa käytettiin yhdisteitä *3 ja *4, suoritettiin samalla tavalla kuin koe II. Tulokset on esitetty alla.

Taulukko 4.

Käytetty yhdiste	ED ₅₀ (mg/kg)	
	<i>E. coli</i>	<i>P. aeruginosa</i>
Esillä olevan hakemuksen esim. 14 mukainen yhdiste (= *3)	0,55	13,50
EP-julkaisun 249043 muk. yhdiste sivu 6, rivit 18-20 (= *4)	1,40	35,50

Yllä esitetyt tulokset osoittavat selvästi, että esillä olevan hakemuksen mukaisilla yhdisteillä on paremmat bakteerien vastaiset ominaisuudet kuin samankaltaisen rakenteen omaavilla tunnetun tekniikan mukaisilla yhdisteillä. Nämä edulliset ominaisuudet eivät myöskään ole ennustettavissa tunnetun tekniikan perusteella.

Keksinnön mukaiseen ratkaisuun liittyy myös muita etuja. Niinpä suun kautta otettuina yhdisteet absorboituvat helpommin kuin tavalliset lääkkeet, jolloin ne muuttuvat aktiiviseen muotoonsa ja ovat nopeasti terapeuttisesti tehokkaita.

Esillä olevan keksinnön mukaiset yhdisteet ovat vähätoksisia ja niitä voidaan siten turvallisesti käyttää terapeuttisina aineina sekä koko kehoon kohdistuvien tartuntasairausten hoitoon että paikallisten tulehdusten, kuten virtsa-sappiteissä esiintyvien tulehdusten hoitoon.

Kun esillä olevan keksinnön mukainen yhdiste annetaan farmaseuttisena lääkkeenä, se annetaan eläimille mukaanlukien ihmisille farmaseuttisena valmisteena, joka sisältää 0,1...99,5 %, edullisesti 0,5...90 % keksinnön mukaista yhdistettä farmaseuttisesti hyväksyttävässä, ei-myrkyllisessä ja inertissä kantoaineessa. Se voidaan myös antaa potilaille ilman kantoainetta.

Esimerkkeinä soveltuvista kantoaineista mainittakoon kiinteät, puolikiinteät ja nestemäiset laimentimet, täyteaineet ja muut farmaseuttisesti määrättävät apuaineet. On toivottavaa antaa farmaseuttinen valmiste yksikköannosmuodossa. Esillä olevan keksinnön mukainen farmaseuttinen valmiste voidaan antaa suun, kudoksen tai peräsuolen kautta tai paikallisesti (esim. iholle). Erityisen edullista on antaa se suun kautta.

Tartuntasairauksien parantamiseen tarvittava annos vaihtelee potilaan tilan (esim. hänen ikänsä, ruumiinpainonsa, jne.) mukaan sekä myös sen mukaan mitä reittiä lääke annetaan, minkätyyppinen sairaus on kyseessä ja miten pitkälle se on edennyt. Tavallisesti annos on suuruusluokkaa 50...1000 mg esillä olevaa yhdistettä/ihminen/vuorokausi, ja edullisesti 100...300 mg. Jossain tapauksissa pienempikin annos voi olla riittävä, kun taas muissa tapauksissa joudutaan käyttämään suurempaa annostusta. On toivottavaa jakaa yhdisteen anto kahteen tai kolmeen kertaan päivässä.

Seuraavassa ryhdytään lähemmin tarkastelemaan esillä olevaa keksintöä alla esitettävien, keksinnön mukaisten yhdisteiden valmistusta kuvaavien sovellutusesimerkkien avulla.

Esimerkki 1

Etyyli-6-fluori-1-metyyli-7-[4-(5-metyyli-2-okso-1,3-dioksolen-4-yyli)metyyli-1-piperatsinyyli]-4-okso-4H-[1,3]tiatseto[3,2-a]kinoliini-3-karboksylaatti

Etyyli-6-fluori-1-metyyli-4-okso-7-(1-piperatsinyyli)-4H-[1,3]-tiatseto[3,2-a]kinoliini-3-karboksylaattia (3,88 g) ja 1,23 g kaliumbikarbonaattia suspendoitiin 20 ml:aan N,N-dimetyyliformamidia, tähän lisättiin tipoittain 2,38 g 4-bromimetyyli-5-metyyli-1,3-dioksolen-2-onia jääjäähdytyksessä ja seosta sekoitettiin 3 tuntia. Reaktion jälkeen liuotin haihdutettiin tyhjiössä 50°C:n lämpötilassa ja jäännöstä uutettiin kloroformilla, joka sisälsi pienen määrän metanolia. Uutetta pestiin vedellä, se kuivattiin ja liuotin haihdutettiin pois. Jäännös puhdistettiin pylväs-kromatografialla (kloroformi-metanoli/silikageeli), jolloin saatiin 3,32 g haluttua tuotetta. Sp. 241...243°C (hajooa).

Yhdisteen $C_{23}H_{24}FN_3O_6S$ alkuaineanalyysi:

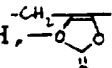
Laskettu (%) C: 56,43 H: 4,94 N: 8,58

Saatu (%) C: 56,13 H: 4,99 N: 8,23

IR (KBr) ν (cm⁻¹): 1820, 1720 (karbonyyli),

NMR (CF₃CO₂D) (ppm)

1,51 (3H, COOCH₂CH₃, t), 2,31 (3H, CH₃ , s),

2,35 (3H, , d), 3,40 ~ 4,30 (8H, protoni piperatsiini-renkaassa, m), 4,55 (2H, , s),

4,65 (2H, COOCH₂CH₃, q), 6,51 (1H, , q),

7,05 (1H, 8-protoni, d), 8,11 (1H, 5-protoni, d)

Esimerkki 2

6-fluori-1-metyyli-7-[4-(5-metyyli-2-okso-1,3-dioksolen-4-yyli)metyyli-1-piperatsinyyli]-4-okso-4H-[1,3]tiatseto-[3,2-a]kinoliini-3-karboksylihappo

6-fluori-1-metyyli-4-okso-7-(1-piperatsinyyli)-4H-[1,3]-tiatseto-[3,2-a]kinoliini-3-karboksylaattia (2,5 g) ja 1,52 g kaliumbikarbonaattia suspendoitiin 40 ml:aan N,N-dimetyylliformamidia, tähän lisättiin tipoitain 1,52 g 4-bromi-metyyli-5-metyyli-1,3-dioksolen-2-onia jääjäähdytyksessä ja seosta sekoitettiin 3 tuntia. Reaktion jälkeen liuotin haihdutettiin tyhjiössä 60°C:n lämpötilassa ja jäännös kaadettiin jääveteen, liukenematon aines kerättiin suodattamalla, se pestiin vedellä, kuivattiin ilmassa ja saadut raakakiteet uudelleenkiteytettiin kloroformin ja metanolin seoksesta (10:1). Saatiin 2,05 g haluttua tuotetta. Sp.: 138...140°C (hajoaa).

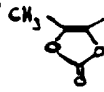
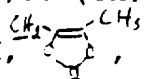
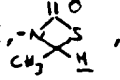
Yhdisteen $C_{21}H_{20}FN_3O_6S \cdot 1 \frac{2}{3} H_2O$ alkuaineanalyysi:

Laskettu (%) C: 51,32 H: 4,79 N: 8,55

Saatu (%) C: 51,39 H: 4,94 N: 8,30

IR (KBr) ν (cm^{-1}): 1815, 1700

NMR (CF_3CO_2D) (ppm)

2,31 (3H, , t), 2,35 (3H, , d),
 3,40 - 4,30 (8H, protoni piperatsiini renkaassa, m),
 4,55 (2H, , s),
 6,55 (1H, , q), 7,05 (1H, 8-protoni, d),
 8,15 (1H, 5-protoni, d)

Esimerkki 3

6-fluori-1-metyyli-7-[4-(5-metyyli-2-okso-1,3-dioksolen-4-yyli)metyyli-1-piperatsinyyli]-4-okso-4H-[1,3]tiatseto-[3,2-a]kinoliini-3-karboksylihapon vetykloridi

Esimerkin 2 mukainen yhdiste (500 mg) liuotettiin kloroformiin ja siihen lisättiin 0,5 ml 33 %:sta metanolipitoista suolahappoa. Tästä erottuvat kiteet kerättiin suodattamalla, ne pestiin pienellä määrällä metanolia ja sitten eetterillä ja kuivattiin tyhjiössä, jolloin saatiin 470 mg haluttua tuotetta. Sp.: 234...237°C (hajoaa).

Yhdisteen $C_{21}H_{20}FN_3O_6S \cdot HCl \cdot 2 H_2O$ alkuaineanalyysi:

Laskettu (%) C: 47,24 H: 4,72 N: 7,87

Saatu (%) C: 47,54 H: 4,59 N: 7,77

Esimerkki 4

6-fluori-1-metyyli-7-[4-(5-metyyli-2-okso-1,3-dioksolen-4-yyli)metyyli-1-piperatsinyyli]-4-okso-4H-[1,3]tiatseto-[3,2-a]kinoliini-3-karboksylihapon metaanisulfonaatti

Esimerkkiä 3 vastaavalla tavalla valmistettiin otsikkoyhdiste. Sp.: 230...233°C (hajoaa).

Yhdisteen $C_{21}H_{20}FN_3O_6S \cdot CH_3SO_3H \cdot 1\frac{1}{2} H_2O$ alkuaineanalyysi:

Laskettu (%) C: 45,20 H: 4,66 N: 7,19

Saatu (%) C: 45,14 H: 4,50 N: 7,01

Esimerkki 5

6-fluori-7-[4-(5-metyyli-2-okso-1,3-dioksolen-4-yyli)-metyyli-1-piperatsinyyli]-4-okso-1-fenyyli-4H-[1,3]-tiatseto[3,2-a]kinoliini-3-karboksylihappo

6-fluori-4-okso-1-fenyyli-7-(1-piperatsinyyli)-4H-[1,3]-tiatseto[3,2-a]kinoliini-3-karboksylihappoa (3,0 g) ja 0,88 g kaliumbikarbonaattia suspendoitiin 50 ml:aan N,N-dimetyyliformamidia, tähän lisättiin tiipoittain 1,69 g 4-bromimetyyli-5-metyyli-1,3-dioksolen-2-onia jääjäähdytyk-

sessä ja seosta sekoitettiin 3 tuntia. Reaktion jälkeen liuotin kaadettiin jääveteen, erottuneet kiteet kerättiin suodattamalla, ne pestiin vedellä, kuivattiin tyhjiössä ja saadut raakakiteet uudelleenkiteytettiin kloroformin ja etanolin seoksesta, jolloin saatiin 1,3 g haluttua tuotetta. Sp.: 201...202°C (hajoaa).

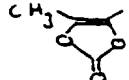
Yhdisteen $C_{26}H_{22}FN_3O_6S \cdot 3/4 H_2O$ alkuaineanalyysi:

Laskettu (%) C: 58,15 H: 4,41 N: 7,82

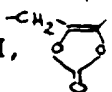
Saatu (%) C: 58,10 H: 4,31 N: 7,80

IR (KBr) ν (cm^{-1}): 1810, 1710

NMR (CF_3CO_2D) (ppm)

2,25 (3H, , s),

3,00 ~ 4,30 (8H, protoni piperatsiini renkaassa, m),

4,42 (2H, , s),

6.43 (1H, 8-protoni, d), 7,25 (1H, , s),

7,53 (5H, ph, d), 8,08 (1H, 5-protoni, d)

Esimerkki 6

Etyyli-6-fluori-7-[4-(5-metyyli-2-okso-1,3-dioksolen-4-yyli)metyyli-1-piperatsinyyli]-4-okso-1-fenylyli-4H-[1,3]tiatseto[3,2-a]kinoliini-3-karboksylaatti

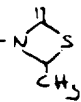
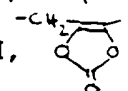
Etyyli-6-fluori-4-okso-1-fenylyli-7-(1-piperatsinyyli)-4H-[1,3]tiatseto[3,2-a]kinoliini-3-karboksylaatti (3,0 g) ja 0,82 g kaliumbikarbonaattia suspendoitiin 50 ml:aan N,N-dimetyyliformamidia, tähän lisättiin tipoittain 1,58 g 4-bromimetyyli-5-metyyli-1,3-dioksolen-2-onia jääjäähdytyksessä ja seosta sekoitettiin 3 tuntia. Reaktion jälkeen kaadettiin seos jääveteen ja siitä erottuvat kiteet kerättiin suodattamalla. Ne liuotettiin kloroformiin, liuos pestiin vedellä ja haihdutettiin kuiviin tyhjiössä. Tuloksena saatava öljymäinen jäännös puhdistettiin pylväskromatografi-alla [silikageeli/metanoli-kloroformi (1:50)], jolloin saatiin 2,47 g haluttua tuotetta, jonka sulamispiste oli 223...226°C (hajoaa).

Yhdisteen $C_{28}H_{26}FN_3O_6S \cdot \frac{1}{2} H_2O$ alkuaineanalyysi:

Laskettu (%) C: 59,99 H: 4,85 N: 7,50

Saatu (%) C: 60,10 H: 5,04 N: 7,34

NMR (CF_3CO_2D) (ppm)

1,54 (3H, $COOCH_2CH_3$, t), 2,25 (3H, , d),
 2,28 (3H, $-CH_3$, s),
 3,10 ~ 4,20 (8H, protoni piperatsiini renkaassa, m),
 4,47 (2H, , s), 4,65 (2H, $COOCH_2CH_3$, q),
 6,45 (1H, 8-protoni, q), 7,28 (1H, , s),
 7,55 (5H, ph, s), 8,10 (1H, 5-protoni, d)

Vastaavalla tavalla valmistettiin seuraavat yhdisteet:

Esimerkki 7

6,8-difluori-7-[4-(5-metyyli-2-okso-1,3-dioksolen-4-yyli)-
 metyyli-1-piperatsinyyli]-4-okso-4H-[1,3]tiazeto[3,2-a]-
 kinoliini-3-karboksyylihappo

Sp.: 255°C (hajooa)

Yhdisteen $C_{20}H_{17}F_2N_3O_6S$ alkuaineanalyysi:

Laskettu (%) C: 51,61 H: 3,68 N: 9,03

Saatu (%) C: 51,92 H: 3,85 N: 8,57

Massaspektri: M^+ : 465

Esimerkki 8

6,8-difluori-1-metyyli-7-[4-(5-metyyli-2-okso-1,3-dioksolen-
 4-yyli)metyyli-1-piperatsinyyli]-4-okso-4H-[1,3]tiazeto-
 [3,2-a]kinoliini-3-karboksyylihappo

Sp.: 168...171°C

Yhdisteen $C_{21}H_{19}F_2N_3O_6S \cdot \frac{1}{2} H_2O$ alkuaineanalyysi:

Laskettu (%) C: 51,63 H: 4,13 N: 8,60

Saatu (%) C: 51,47 H: 3,92 N: 8,46

Massaspektri: M^+ : 479

Esimerkki 9

6,8-difluori-7-[4-(5-metyyli-2-okso-1,3-dioksolen-4-yyli)-
metyyli-1-piperatsinyyli]-4-okso-1-fenyyli-4H-[1,3]tiatseto-
[3,2-a]kinoliini-3-karboksylihappo

Sp.: 160...161°C (hajoa)

Yhdisteen $C_{26}H_{21}F_2N_3O_6S$ alkuaineanalyysi:

Laskettu (%) C: 57,61 H: 3,91 N: 7,76

Saatu (%) C: 57,26 H: 3,97 N: 7,64

Massaspektri: M^+ : 541

Esimerkki 10

6,8-difluori-1-(4-fluorifenyyli-7-[4-(5-metyyli-2-okso-1,3-
dioksolen-4-yyli)metyyli-1-piperatsinyyli]-4-okso-4H-[1,3]-
tiatseto[3,2-a]kinoliini-3-karboksylihappo

Massaspektri ($C_{26}H_{20}F_3N_3O_6S$), M^+ : 559

Esimerkki 11

6,8-difluori-1-(2,4-difluorifenyyli-7-[4-(5-metyyli-2-okso-
1,3-dioksolen-4-yyli)metyyli-1-piperatsinyyli]-4-okso-4H-
[1,3]tiatseto[3,2-a]kinoliini-3-karboksylihappo

Massaspektri ($C_{26}H_{19}F_4N_3O_6S$), M^+ : 577

Esimerkki 12

6,8-difluori-1-(3,4-difluorifenyyli-7-[4-(5-metyyli-2-okso-
1,3-dioksolen-4-yyli)metyyli-1-piperatsinyyli]-4-okso-4H-
[1,3]-tiatseto[3,2-a]kinoliini-3-karboksylihappo

Massaspektri ($C_{26}H_{19}F_4N_3O_6S$), M^+ : 577

Esimerkki 13

6-fluori-8-metoksi-7-[4-(5-metyyli-2-okso-1,3-dioksolen-4-yyli)metyyli-1-piperatsinyyli]-4-okso-4H-[1,3]tiatseto[3,2-a]kinoliini-3-karboksylihappo

Massaspektri ($C_{21}H_{20}FN_3O_7S$), M^+ : 515

Esimerkki 14

6-fluori-8-metoksi-1-metyyli-7-[4-(5-metyyli-2-okso-1,3-dioksolen-4-yyli)metyyli-1-piperatsinyyli]-4-okso-4H-[1,3]-tiatseto[3,2-a]kinoliini-3-karboksylihappo

Sp.: 158...159°C

Yhdisteen $C_{22}H_{22}FN_3O_7S$ alkuaineanalyysi:

Laskettu (%) C: 53,76 H: 4,51 N: 8,55

Saatu (%) C: 53,47 H: 4,64 N: 8,69

Massaspektri: M^+ : 529

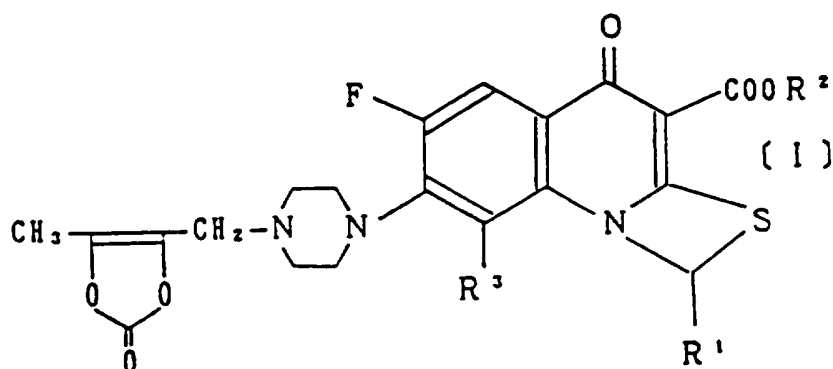
Esimerkki 15

6-fluori-8-metoksi-7-[4-(5-metyyli-2-okso-1,3-dioksolen-4-yyli)metyyli-1-piperatsinyyli]-4-okso-1-fenyyli-4H-[1,3]tiatseto[3,2-a]kinoliini-3-karboksylihappo

Massaspektri ($C_{27}H_{24}FN_3O_7S$), M^+ : 591

Patenttivaatimukset:

1. Menetelmä uusien terapeuttisesti käyttökelpoisten yleiskaavan (I)

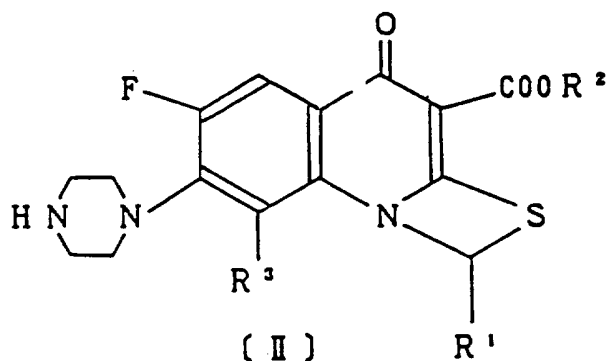


mukaisten 6-fluori-7-[4-(5-metyyli-2-okso-1,3-dioksolen-4-yyli)metyyli-1-piperatsinyyli]-4-okso-4H-[1,3]tiatseto[3,2-a]kinoliini-3-karboksylihappojohdannaisten ja niiden farmakologisesti hyväksyttävien happoadditiosuolojen valmistamiseksi, jossa kaavassa

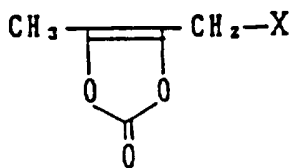
R^1 on vety, suora tai haarautunut C_{1-4} -alkyyli, fenyyli tai halogeenisubstituoitu fenyyli,

R^2 on vety tai suora tai haarautunut C_{1-4} -alkyyli, ja

R^3 on vety, halogeeni tai suora tai haaroittunut C_{1-4} -alkoksi, t u n n e t t u siitä, että saatetaan yleiskaavan (II)



mukainen yhdiste, jossa kaavassa R^1 , R^2 ja R^3 merkitsevät samaa kuin yllä, reagoimaan yleiskaavan (III)



(III)

mukaisen yhdisteen kanssa, jossa kaavassa X edustaa halogeenia,

ja haluttaessa hydrolysoidaan saatu kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa R² on alkyyli ja R¹ ja R³ merkitsevät samaa kuin yllä, vastaavaksi kaavan (I) mukaiseksi yhdisteeksi, jossa R² on vety ja R¹ ja R³ merkitsevät samaa kuin yllä,

ja/tai haluttaessa vaihtoesteröidään saatu kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa R² on alkyyli ja R¹ ja R³ merkitsevät samaa kuin yllä, vastaavaksi kaavan (I) mukaiseksi yhdisteeksi, jossa R² on jokin muu alkyyli ja R¹ ja R³ merkitsevät samaa kuin yllä,

ja/tai haluttaessa esteröidään saatu kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa R² on vety ja R¹ ja R³ merkitsevät samaa kuin yllä, vastaavaksi kaavan (I) mukaiseksi yhdisteeksi, jossa R² on alkyyli ja R¹ ja R³ merkitsevät samaa kuin yllä,

ja/tai haluttaessa muunnetaan saatu kaavan (I) mukainen yhdiste farmakologisesti hyväksyttäväksi happoadditiosuolakseen.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan etyyli-6-fluori-1-metyyli-7-[4-(5-methyyli-2-okso-1,3-dioksolen-4-yyli)metyyli-1-piperatsinyyli]-4-okso-4H-[1,3]tiatseto[3,2-a]kinoliini-3-karboksylaatti.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 6-fluori-1-metyyli-7-[4-(5-me-

tyyli-2-okso-1,3-dioksolen-4-yyli)metyyli-1-piperatsinyyli]-4-okso-4H-[1,3]tiatseto[3,2-a]kinoliini-3-karboksyylihappo.

4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t - t u siitä, että valmistetaan 6-fluori-1-metyyli-7-[4-(5-metyyli-2-okso-1,3-dioksolen-4-yyli)metyyli-1-piperatsinyyli]-4-okso-4H-(1,3)tiatseto[3,2-a]kinoliini-3-karboksyylihappo-vetykloridi.

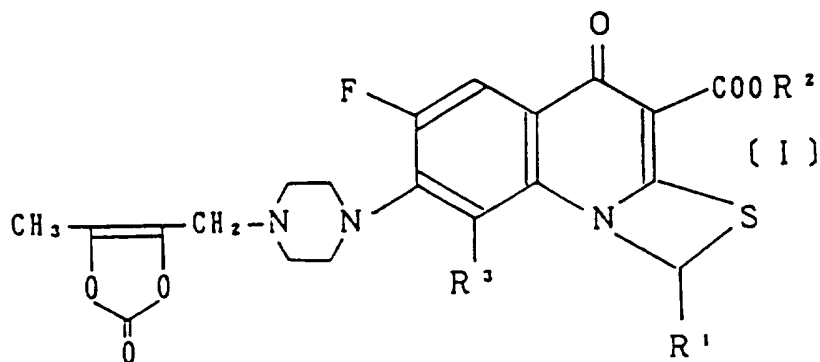
5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t - t u siitä, että valmistetaan 6-fluori-1-metyyli-7-[4-(5-metyyli-2-okso-1,3-dioksolen-4-yyli)metyyli-1-piperatsinyyli]-4-okso-4H[1,3]tiatseto[3,2-a]kinoliini-3-karboksyylihapon metaanisulfonaatti.

6. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t - t u siitä, että valmistetaan 6,8-difluori-1-metyyli-7-[4--(5-metyyli-2-okso-1,3-dioksolen-4-yyli)metyyli-1-piperatsinyyli]-4-okso-4H-[1,3]tiatseto[3,2-a]kinoliini-3-karboksyylihappo.

7. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t - t u siitä, että valmistetaan 6-fluori-8-metoksi-1-metyyli-7-[4-(5-metyyli-2-okso-1,3-dioksolen-4-yyli)metyyli-1-piperatsinyyli]-4-okso-4H-[1,3]tiatseto[3,2-a]kinoliini-3-karboksyylihappo.

Patentkrav:

1. Förfarande för framställning av terapeutiskt användbara (6-fluor-7-[4-(5-metyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)metyl-1-piperazinyl]-4-oxo-4H-[1,3]tiazeto[3,2-a]kinolin-3-karboxylsyra-derivat med den allmänna formeln (I)



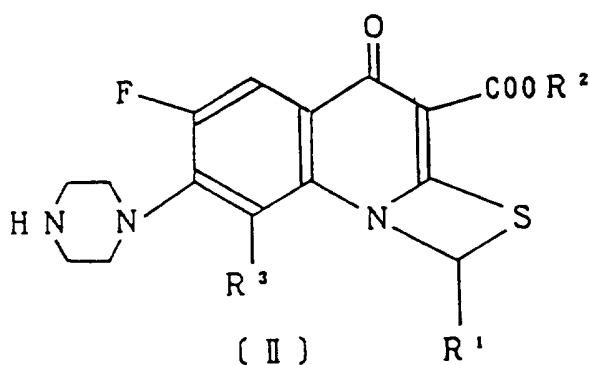
vari

R^1 är väte, en rak eller förgrenad C_{1-4} -alkyl, en fenyl eller en halogen-substituerad fenyl,

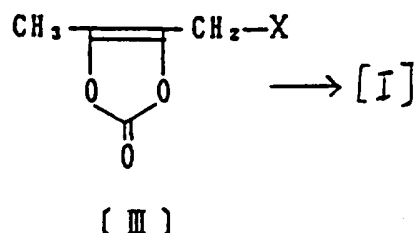
R^2 är väte eller en rak eller förgrenad C_{1-4} -alkyl, och

R^3 är väte, halogen eller en rak eller förgrenad C_{1-4} -alkoxy,

samt farmakologiskt acceptable syraadditionssalter därav, k ä n n e t e c k n a t av att man omsätter en förening med den allmänna formeln (II)



vari R^1 , R^2 och R^3 har samma betydelse som ovan, med en förening med den allmänna formeln (III)



vari X representerar halogen,

och, om så önskas, hydrolyseras en erhållen förening med formeln (I), vari R^2 är alkyl och R^1 och R^3 har samma betydelse som ovan, till motsvarande förening med formeln (I), vari R^2 är väte och R^1 och R^3 har samma betydelse som ovan,

och/eller, om så önskas, transesterifieras en erhållen förening med formeln (I), vari R^2 är alkyl och R^1 och R^3 har samma betydelse som ovan, till motsvarande förening med formeln (I), vari R^2 är en annan alkyl och R^1 och R^3 har samma betydelse som ovan,

och/eller, om så önskas, förestras en erhållen förening med formeln (I), vari R^2 är väte och R^1 och R^3 har samma betydelse som ovan, till motsvarande förening med formeln (I), vari R^2 är alkyl och R^1 och R^3 har samma betydelse som ovan,

och/eller, om så önskas, överförs en erhållen förening med den allmänna formeln (I) till ett farmakologiskt acceptabelt syraadditionssalt.

2. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e t e c k n a t av att man framställer etyl-6-fluor-1-metyl-7-[4-(5-metyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)metyl-1-piperazinyl]-4-oxo-4H-[1,3]-tiazeto[3,2-a]kinolin-3-karboxylat.

3. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e t e c k n a t av att man framställer 6-fluor-1-metyl-7-[4-(5-metyl-2-oxo-

1,3-dioxolen-4-yl)metyl-1-piperazinyl]-4-oxo-4H-[1,3]-tiazeto[3,2-a]kinolin-3-karboxylsyra.

4. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e t e c k n a t av att man framställer 6-fluor-1-metyl-7-[4-(5-metyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)metyl-1-piperazinyl]-4-oxo-4H-[1,3]-tiazeto[3,2-a]kinolin-3-karboxylsyra-väteklorid.

5. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e t e c k n a t av att man framställer 6-fluor-1-metyl-7-[4-(5-metyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)metyl-1-piperazinyl]-4-oxo-4H-[1,3]-tiazeto[3,2-a]kinolin-3-karboxylsyra-metansulfonat.

6. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e t e c k n a t av att man framställer 6,8-difluor-1-metyl-7-[4-(5-metyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)metyl-1-piperazinyl]-4-oxo-4H-[1,3]-tiazeto[3,2-a]kinolin-3-karboxylsyra.

7. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e t e c k n a t av att man framställer 6-fluor-8-metoxi-1-metyl-7-[4-(5-metyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)metyl-1-piperazinyl]-4-oxo-4H-[1,3]-tiazeto[3,2-a]kinolin-3-karboxylsyra.