



CONFÉDÉRATION SUISSE

OFFICE FÉDÉRAL DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

⑤① Int. Cl. 3: C 07 D 499/68

Brevet d'invention délivré pour la Suisse et le Liechtenstein

Traité sur les brevets, du 22 décembre 1978, entre la Suisse et le Liechtenstein

⑫ **FASCICULE DU BREVET** A5

⑪

635 103

⑳ Numéro de la demande: 8375/78

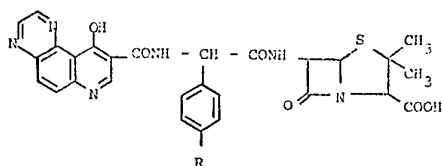
㉔ Date de dépôt: 07.08.1978

③① Priorité(s):
12.08.1977 JP 52-96726
28.12.1977 JP 52-160559

㉔ Brevet délivré le: 15.03.1983

④⑤ Fascicule du brevet
publié le: 15.03.1983⑦③ Titulaire(s):
Taisho Pharmaceutical Co., Ltd., Tokyo (JP)⑦② Inventeur(s):
Yoshiaki Watanabe, Kodaira/Tokyo (JP)
Chihiro Yokoo, Gyoda/Saitama (JP)
Toshifumi Asaka, Omiya/Saitama (JP)
Jiro Sawada, Tokyo (JP)⑦④ Mandataire:
William Blanc & Cie conseils en propriété
industrielle S.A., Genève⑤④ **Dérivés de pénicilline.**

⑤⑦ Les dérivés présentent la formule :

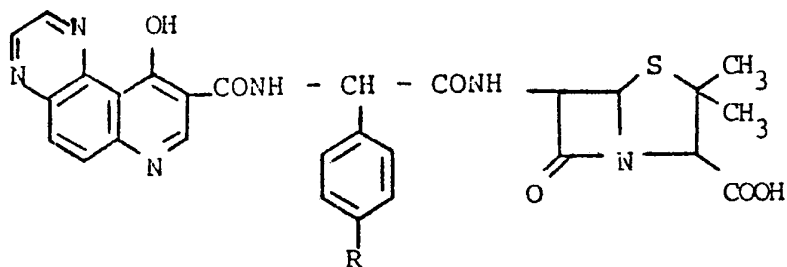


et leurs sels acceptables sur le plan pharmaceutique dans laquelle R est l'hydrogène ou le groupement hydroxyle. On prépare les produits par acylation d'ampicilline, d'amoxicilline ou d'un de leurs sels avec l'acide 4hydroxy-pyrazino[2,3-f]quinoléine-3-carboxylique ou un de ses dérivés fonctionnels.

Les nouveaux composés présentent une activité anti-pseudomonas élevée et une activité antibactérienne vis-à-vis des bactéries gram-positives et gram-négatives, associées à une toxicité faible. Les composés trouvent leur application dans des compositions pharmacologiques.

REVENDICATIONS

1. Dérivés de pénicilline thérapeutiquement actifs, de formule:



et leurs sels acceptables sur le plan pharmaceutique, caractérisés en ce que R est l'hydrogène ou le groupe hydroxyle.

2. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il est la D- α -(4-hydroxypyrazino[2,3-f]quinoléine-3-carbonamide)benzyl-pénicilline et ses sels acceptables sur le plan pharmaceutique.

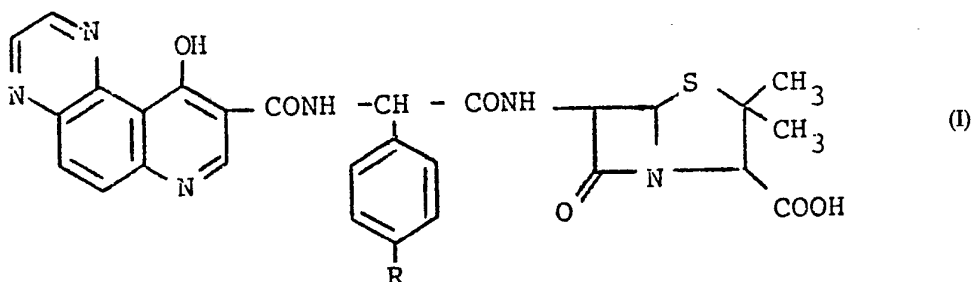
3. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il est la D- α -(4-hydroxypyrazino[2,3-f]quinoléine-3-carbonamido)-p-hydroxybenzylpénicilline et ses sels acceptables sur le plan pharmaceutique.

Certains dérivés de naphtyridine et de quinoléine de l'ampicilline possédant une activité antibactérienne sont connus par le brevet des Etats-Unis d'Amérique N° 3951955. Toutefois, ils ne présentent pas une toxicité suffisamment faible.

La titulaire a trouvé que des dérivés de pyrazinoquinoléine de pénicillines de formule (I) décrite ci-après présentent une excellente activité anti-*Pseudomonas* et une autre activité antibactérienne vis-à-vis

des bactéries Gram positives, et qu'ils présentent une toxicité beaucoup plus faible comparativement à celle des dérivés connus de pénicilline.

La présente invention concerne de nouveaux dérivés de pénicilline qui sont utilisables comme agents pharmacologiques. Plus particulièrement, la présente invention concerne de nouveaux dérivés de pénicilline de formule:



et leurs sels acceptables sur le plan pharmaceutique, formule dans laquelle R est l'hydrogène ou le groupe hydroxyle.

Un objet de la présente invention est de fournir certains nouveaux dérivés de pénicilline qui sont utilisables en tant qu'agents antibactériens avec une toxicité extrêmement faible, et qui sont d'un intérêt particulier, compte tenu de leur activité vis-à-vis des bactéries *Pseudomonas*.

On peut préparer le composé de formule (I) par acylation d'ampicilline, d'amoxicilline ou d'un de leurs sels avec un nouveau composé d'acide 4-hydroxypyrazino[2,3-f]quinoléine-3-carboxylique ou de son dérivé fonctionnel dans un solvant organique à une température de 0 à 50°C.

Des exemples de solvants organiques sont le chlorure de méthylène, le chloroforme, le dioxanne, l'acétonitrile, le diméthylsulfoxyde, l'hexaméthyltriamide de l'acide phosphorique et des solvants semblables.

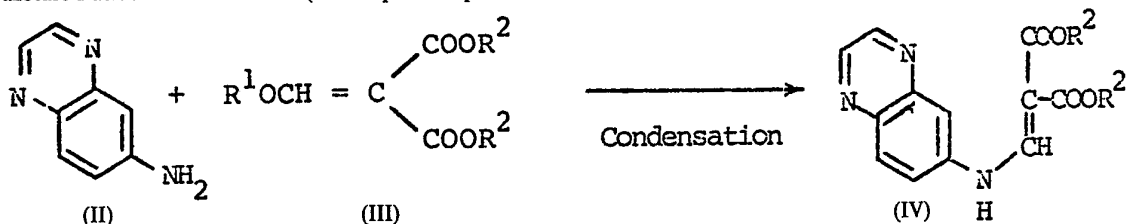
Des exemples de dérivés fonctionnels d'acide 4-hydroxypyrazino[2,3-f]quinoléine-3-carboxylique sont les halogénures d'acide correspondants (comme par exemple le chlorure et le bromure), l'azoture d'acide et des esters actifs (comme par exemple le N-

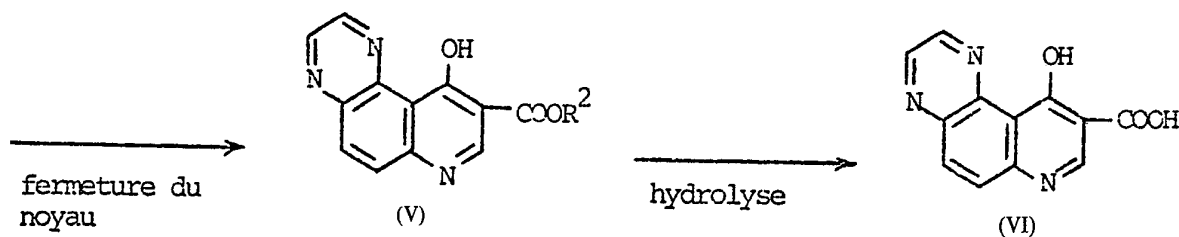
hydroxysuccinimide et le N-hydroxyphtalimide). On peut préparer ces dérivés fonctionnels par réaction d'acide 4-hydroxypyrazino-
[2,3-f]quinoléine-3-carboxylique avec un agent d'halogénéation cor-
respondant, un agent de formation d'azoture, ou un agent de forma-
tion d'esters, d'une manière connue en soi.

Lorsqu'on utilise comme réactif l'acide 4-hydroxypyrazino[2,3-f]quinoléine-3-carboxylique, on peut réaliser la réaction en présence d'un agent de condensation, comme par exemple des carbodiimides telles que le dicyclohexylcarbodiimide, la 1-éthoxycarbonyl-2-éthoxy-1,2-dihydroxyquinoléine et des sels d'isoxazolium tels que le réactif de Woodward.

Des sels appropriés d'ampicilline ou d'amoxicilline comprennent les sels de base organiques correspondants, par exemple le sel de triméthylamine, de triéthylamine ou de pyridine. Ces produits sont largement décrits dans la littérature.

On peut préparer l'acide 4-hydroxypyrazino[2,3-f]quinoléine-3-carboxylique utilisé comme réactif selon la séquence réactionnelle suivante:





Dans cette séquence réactionnelle, R¹ et R² sont des groupements alkyle semblables ou différents contenant de 1 à 3 atomes de carbone.

On peut réaliser la condensation de la 6-aminoquinolaline (II) avec un méthylénemalonate (III) par chauffage entre 100 et 150°C pendant 0,5 à 2 h. Des exemples de méthylénemalonate (III) sont l'éthoxyméthylénemalonate de diéthyle, l'éthoxyméthylénemalonate de diméthyle, le méthoxyméthylénemalonate de diisopropyle et le méthoxyméthylénemalonate de diéthyle.

On peut réaliser la fermeture du noyau du N-(6-quinolalyl)-aminométhylénemalonate (IV) en présence d'un solvant organique, tel que le diphenyle, l'éther de diphenyle ou le phtalate de dibutyle, à la température de 250 à 300°C.

On peut obtenir l'acide 4-hydroxypyrazino[2,3-f]quinoléine-3-carboxylique (VI) par hydrolyse d'un ester de l'acide 4-hydroxypyrazino[2,3-f]quinoléine-3-carboxylique (V) en présence d'alcali caustique tel que l'hydroxyde de potassium ou l'hydroxyde de sodium entre 25°C et la température d'ébullition d'une manière connue en soi.

Les sels acceptables sur le plan pharmaceutique des composés de formule (I) comprennent les sels correspondants de métal alcalin tels que des sels de sodium et de potassium, des sels de métal alcalino-terreux tels que les sels de calcium, de baryum et de magnésium, des sels d'ammonium substitués et le sel d'arginine. On les obtient par réaction des composés de formule (I) avec la base correspondante, d'une manière connue en soi.

Les composés de la présente invention présentent une activité anti-*Pseudomonas* élevée et une autre activité antibactérienne vis-à-vis des bactéries Gram positives et Gram négatives. Par exemple, le sel de sodium de la D-α-(hydroxypyrazino[2,3-f]quinoléine-3-carbonamido)benzylpénicilline (TPC-20) et le sel de sodium de la D-α-(4-hydroxypyrazino[2,3-f]quinoléine-3-carbonamido)-p-hydroxybenzylpénicilline (TAC-20) présentent des concentrations inhibitrices minimales (µg/ml), telles que représentées dans le tableau par le procédé de dilution de l'agar.

Tableau I

	TPC-20	TAC-20	Ampicilline	Carbénicilline
<i>S. aureus</i> 209 P	0,1	1,6	<0,05	0,4
<i>S. smith</i>	0,4	0,8	<0,05	0,4
<i>E. coli</i> NIHJ 2	1,56	3,1	6,2	6,2
<i>E. coli</i> B	<0,05	0,4	0,2	0,8
<i>Kleb. pneumo.</i>	0,8	1,6	12,5	50
<i>Kleb. pneumo.</i> 309	3,1	12,5	50	>400
<i>Ent. cloacae</i> IFO 13535	3,1	6,2	≥200	25
<i>Proteus vulgaris</i>	0,8	1,6	0,8	0,8
<i>Serratia marc.</i> IID 618	0,4	3,1	12,5	3,1
<i>Sal. enteritidis</i>	0,8	0,8	0,2	0,8
<i>Ps. aeruginosa</i> NC 5	12,5	12,5	≥200	100
<i>Ps. aeruginosa</i> CNB 1-1-1	3,1	3,1	>400	50
<i>Ps. aeruginosa</i> IID 1052	3,1	6,2	≥200	25

On peut utiliser les composés de la présente invention comme agents antibactériens de la même manière que les autres pénicillines. Par exemple, on peut les utiliser chez les mammifères en une quantité d'environ 1 à 100 mg/kg/d, par voie parentérale, sous la forme d'une dose unique ou de deux à quatre doses divisées pour traiter des infections d'origine bactérienne comme par exemple 10 mg/kg chez la souris.

Les composés de la présente invention présentent une toxicité faible, c'est-à-dire qu'ils ne présentent pas de toxicité aiguë par voie intrapéritonéale chez le rat à une dose inférieure à 5000 mg/kg de poids corporel.

On peut utiliser les composés de la présente invention seuls ou en combinaison avec des composés actifs dans une préparation pharmaceutique quelconque ou dans un certain nombre de ces préparations. On peut les administrer par injections parentérale, telle que l'injection sous-cutanée, intramusculaire ou intraveineuse, sous forme de solution ou de suspension dans un milieu approprié, comme par exemple l'eau stérile, une solution saline, des glycols, des huiles, ou sous la forme de préparation sèche appropriée pour la préparation extemporanée de formes injectables. En plus, on peut administrer les composés de la présente invention sous la forme de suppositoires dans un milieu approprié, comme par exemple l'acide stéarique, un de ses sels, le talc, des huiles végétales et des glycols.

La présente invention sera mieux illustrée au moyen des exemples détaillés qui suivent, qui ne sont pas limitatifs du domaine de la présente invention.

Exemple 1:

Sel de sodium de D-α-(4-hydroxypyrazino[2,3-f]quinoléine-3-carbonamido)benzylpénicilline

Etape A

N-(6-quinolalyl)aminométhylénemalonate de diéthyle

On chauffe un mélange de 19,2 g de 6-aminoquinolaline et de 34,8 g d'éthoxyméthylénemalonate de diéthyle pendant 1 h à 110°C. Après filtration, on recristallise les cristaux ainsi obtenus dans l'éthanol pour obtenir 37,5 g de N-(6-quinolalyl)aminométhylénemalonate de diéthyle sous la forme d'aiguilles jaune pâle, p.f. 112-114°C.

Etape B

4-Hydroxypyrazino[2,3-f]quinoléine-3-carboxylate d'éthyle

On ajoute progressivement 37,5 g de N-(6-quinolalyl)aminométhylénemalonate de diéthyle à 300 ml d'éther de diphenyle entre 260 et 280°C. On chauffe le mélange résultant pendant 1 h de plus à la même température. Après refroidissement, on mélange le mélange avec 500 ml de n-hexane et on sépare par filtration. On lave le solide résultant avec du n-hexane et de l'acétone pour obtenir 28,8 g de 4-hydroxypyrazino[2,3-f]quinoléine-3-carboxylate d'éthyle (28,8 g) sous la forme d'une poudre incolore, p.f. 223-225°C.

Etape C

Acide 4-hydroxypyrazino[2,3-f]quinoléine-3-carboxylique

On chauffe sous reflux pendant 1 h un mélange de 28,8 g de 4-hydroxypyrazino[2,3-f]quinoléine-3-carboxylate d'éthyle et de 350 ml d'une solution d'hydroxyde de potassium à 10%.

On acidifie la solution réactionnelle résultante avec l'acide chlorhydrique concentré. Après filtration, on lave le solide résultant avec

de l'eau et de l'acétone, et on le sèche ensuite sur du pentoxyde de phosphore pour obtenir l'acide 4-hydroxypyrazino[2,3-f]quinoléine-3-carboxylique (23,5 g) sous la forme d'une poudre cristalline jaune pâle, p.f. > 300° C.

Analyse pour $C_{11}H_7N_3O_3$:

Calculé: C 59,75 H 2,93 N 17,42%

Trouvé: C 59,40 H 3,17 N 17,23%

Etape D

Ester de N-hydroxysuccinimide de l'acide 4-hydroxypyrazino[2,3-f]quinoléine-3-carboxylique

On place sous reflux 2,41 g d'acide 4-hydroxypyrazino[2,3-f]quinoléine-3-carboxylique avec 15 ml de chlorure de thionyle pendant 1 h et on concentre ensuite sous vide. On ajoute au résidu 1,27 g de N-hydroxysuccinimide, 50 ml de N,N-diméthylformamide et 2 ml de pyridine. On agite le mélange résultant pendant 2 h à température ambiante. On recueille le produit solide, on le lave avec du N,N-diméthylformamide et de l'acétone, et on le sèche ensuite sur du pentoxyde de phosphore pour obtenir 2,34 g de l'ester N-hydroxysuccinimide de l'acide 4-hydroxypyrazino[2,3-f]quinoléine-3-carboxylique, p.f. 261-263° C (décomposition).

Etape E

Sel de sodium de D-α-(4-hydroxypyrazino[2,3-f]quinoléine-3-carbonamide)benzylpénicilline

On sèche sur sulfate de magnésium anhydre une solution de 403 mg de trihydrate d'ampicilline, de 0,42 ml de triéthylamine et de 10 ml de chlorure de méthylène. On ajoute la solution séchée à une suspension de 338 mg de l'ester de N-hydroxysuccinimide de l'acide 4-hydroxypyrazino[2,3-f]quinoléine-3-carboxylique dans 10 ml d'hexaméthyltriamide de l'acide phosphorique, à température ambiante. On agite modérément le mélange réactionnel pendant 6 h à la même température. Après addition de 50 ml de chlorure de méthylène, on acidifie le mélange réactionnel à pH 2 au moyen d'acide chlorhydrique à 10%. On sépare la couche organique et on la sèche

sur sulfate de magnésium anhydre. Après élimination du solvant sous vide, on dissout le résidu dans 50 ml d'acétate d'éthyle et on l'ajoute à une solution à 30% dans le n-butanol de 2-éthylhexanoate de sodium. Après filtration, on lave les cristaux séparés à l'acétate d'éthyle et à l'éther et on les sèche ensuite sur pentoxyde de phosphore pour obtenir le sel de sodium de D-α-(4-hydroxypyrazino[2,3-f]quinoléine-3-carbonamido)benzylpénicilline (494 mg), p.f. 235° C (décomposition).

IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 1765 cm^{-1} (C=O de β-lactame).

¹⁰ RMN: (DMSO- d_6), δ1,48 (3H, s), 1,60 (3H, s), 4,05 (1H, s), 5,30-5,70 (2H, m), 6,02 (1H, d, J=8 Hz), 7,10-7,70 (5H, m), 8,14 (2H, s), 8,82 (1H, s), 8,89 (1H, d, J=2 Hz), 8,90-9,30 (1H, large), 9,07 (1H, d, J=2 Hz), 11,31 (1H, d, J=8 Hz).

¹⁵ Exemple 2:

Sel de sodium de D-α-(4-hydroxypyrazino[2,3-f]quinoléine-3-carbonamide)-p-hydroxybenzylpénicilline

On sèche sur sulfate de magnésium anhydre une solution de 419 mg de trihydrate d'amoxicilline, de 0,42 ml de triéthylamine, de 7 ml de chlorure de méthylène et de 7 ml d'hexaméthyltriamide de l'acide phosphorique. On ajoute goutte à goutte la solution séchée à une suspension de 338 mg d'ester de N-hydroxysuccinimide de l'acide 4-hydroxypyrazino[2,3-f]quinoléine-3-carboxylique dans de l'hexaméthyltriamide de l'acide phosphorique. On traite le mélange réactionnel de la même manière que celle décrite dans l'exemple 1, étape E, pour obtenir 385 mg de sel de sodium de D-α-(4-hydroxypyrazino[2,3-f]quinoléine-3-carbonamide)-p-hydroxybenzylpénicilline, p.f. 223-226° C (décomposition).

IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 1763 cm^{-1} (C=O de β-lactame).

³⁰ RMN: (DMSO- d_6), δ1,49 (3H, s), 1,61 (3H, s), 4,05 (1H, s), 5,34-5,52 (2H, m), 5,86 (1H, d, J=7 Hz), 6,72 (2H, d, J=8 Hz), 7,33 (2H, d, J=8 Hz), 8,16 (2H, s), 8,82 (1H, s), 8,85-9,15 (1H, large), 8,92 (1H, d, J=2 Hz), 9,10 (1H, d, J=2 Hz), 11,12 (1H, d, J=7 Hz).

³⁵ La présente invention n'est pas limitée aux exemples de réalisation qui viennent d'être décrits; elle est au contraire susceptible de variantes et de modifications qui apparaîtront à l'homme de l'art.