

2018/93

KÖZZÉTÉTELI

07.07.93

PÉLDÁNY

Kinolin- (és naftiridin-elővegyületek)

Pfizer Inc., New York, NY, Amerikai Egyesült Államok

A bejelentés napja: 1993. 07. 14.

Elsőbbsége: 1992. 07. 15. (07/914 188)

Amerikai Egyesült Államok

68745

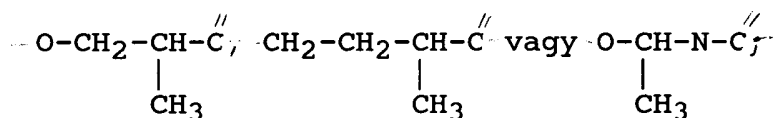
K I V O N A T

A találmány tárgya eljárás (I) általános képletű vegyületek, valamint gyógyászatilag elfogadható sóik előállítására - a képletben

A jelentése CH, CF vagy N,

Y jelentésre etil-, ciklopropil-, 4-fluor-fenil- vagy 2,4-difluor-fenil-csoport, vagy

A és Y jelentése együttesen valamely következő csoport:



R₁ jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport,

R₂ jelentése hidrogénatom, vagy valamely következő csoport:

5-metil-2,5-diazabiciklo[2.2.1]hept-2-il, 8-metil-3,8-diazabiciklo[3.2.1]okt-3-il, 1,4-diazabiciklo[3.2.1]non-4-il

azzal a megkötéssel, hogy ha R₂ jelentése hidrogénatom, akkor A

és Y jelentése együttesen $\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}-\text{C}'' \\ | \\ \text{CH}_3 \end{array}$

2018/93

KÖZZÉTÉTEL
PÉLDÁNY

04.07

A

Képviselő:

DANUBIA SZABADALMI IRODA KFT

Budapest

Kinolin- és naftiridin-elővegyületek)

Pfizer Inc., New York, NY, Amerikai Egyesült Államok

68745

Feltaláló:

JEFSON Martin R., Stonington, State of Connecticut,
Amerikai Egyesült Államok

A bejelentés napja: 1993. 07. 14.

Elsőbbsége: 1992. 07. 15. (07/914 188)
Amerikai Egyesült Államok

77308-4185 OE/Hoj

A találmány kinolin- és naftiridin-elővegyületekre (pro-drugokra) vonatkozik, amelyek 3-karbaldehid-csoportot tartalmaznak, vonatkozik továbbá ezen pro-drugokat hatóanyagként tartalmazó antibakteriális gyógyszerkészítményekre és ezen pro-drugok adagolásával végzett kezelési eljárásra.

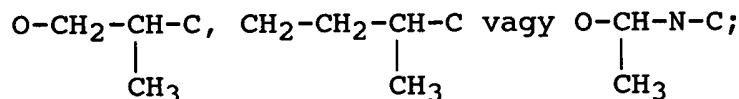
A 4 861 779 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban kinolinokból és naftiridinekből származtatott antibakteriális hatású vegyületeket ismertetnek, amelyek 3-karbonsav-csoportot tartalmaznak.

A 364943 számú közzétett európai szabadalmi leírás antibakteriális hatású kinolin-pro-drugokat ismertet, amelyek a 3-helyzetben karbaldehid csoportot tartalmaznak. Kondo és munkatársai (J. of Medicinal Chem., 31, 221 (1988)) 3-karbaldehid-kinolinok adagolását ismertetik, amely vegyületek könnyen a megfelelő 3-karboxil-kinolinokká metabolizálódnak és magasabb szérumszintet eredményeznek, mint a megfelelő 3-karboxi-kinolinok. Chu és munkatársai (Drugs Exptl. Clin. Res., XVI(9), 435 (1990)) a tozufloxacin 3-karbaldehid pro-drugját ismertetik, amelyek megnövekedett vízdoldhatósággal rendelkeznek magához a tozufloxacinhoz viszonyítva és így módon alkalmazhatók intravénás készítményekben. Ezek a közlemények azonban nem tartalmaznak utalást a szöveti károsodásra, amelyekkel a 3-karboxi-kinolinok intramuszkuláris injekció formájában való adagolás esetén szembe kell nézni. A találmány (I) általános képletű vegyületekre vonatkozik - amely képletben

A jelentése CH, CF vagy N,

Y jelentésre etil-, ciklopropil-, 4-fluor-fenil- vagy 2,4-difluor-fenil-csoport, vagy

A és Y jelentése együttesen valamely következő csoport:



R₁ jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport,

R₂ jelentése hidrogénatom, vagy valamely következő csoport:
5-metil-2,5-diazabiciklo[2.2.1]hept-2-il, 8-metil-3,8-
-diazabiciklo[3.2.1]okt-3-il, 1,4-diazabiciklo[3.2.1]non-
-4-il

azzal a megkötéssel, hogy ha R₂ jelentése hidrogénatom, akkor A és Y jelentése együttesen $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}-\text{C}$.

$$\begin{array}{c} | \\ \text{CH}_3 \end{array}$$

A találmány oltalmi körébe tartoznak továbbá a fenti (I) általános képletű vegyületek gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sói is, ha R₂ jelentése hidrogénatomtól eltérő.

A találmány szerinti vegyületek előnyös képviselői a danofloxacin, binfloxacin és flumekin 3-karbaldehid-származékai.

A találmány vonatkozik továbbá a fenti (I) általános képletű vegyületeket vagy gyógyászatilag elfogadható sóit hatóanyagként tartalmazó antibakteriális gyógyszerkészítményekre is, amelyekben a hatóanyag mennyisége elegendő a bakteriális fertőzések kezeléséhez.

A találmány vonatkozik továbbá egy kezelési eljárásra, amelynél bakteriális fertőzésű gazdaszervezeteket kezelünk oly módon, hogy a gazdaszervezetnek a fenti (I) általános képletű vegyületek antibakteriálisan hatásos mennyiségét adagoljuk. A

találmány szerinti vegyületek különösen alkalmasak injekcióval végzett kezelésre. Azt tapasztaltuk, hogy az (I) általános képletű vegyületek előnyösebbek a megfelelő 3-karbonsav-származékokhoz viszonyítva, mivel ezek alkalmazásánál az injekció helyén fellépő szövetkárosodások csökkennek. A találmány vonatkozik továbbá egy gazdaszervezet intramuszkuláris injekciókészítménnyel való kezelésére, amelynél difloxacin, enrofloxacin, lomefloxacin, norfloxacin, szarafloxacin vagy temafloxacin 3-karbaldehid-pro-drugját adagoljuk és amely kezelésnél az említett antibakteriális vegyületek megfelelő 3-karbonsav-származékaihoz viszonyítva a szöveti károsodás csökkent mértékű.

A találmány szerinti (I) általános képletnek megfelelő vegyületeket az A reakcióvázlat szerint állítjuk elő.

Az eljárásnál egy (II) általános képletű karbonsavat - a képletben A, Y, R₁ és R₂ jelentése a fenti - egy megfelelő redukálószerrel reagáltatunk, majd megsavanyítjuk, amikor is (III) általános képletű vegyületet nyerünk - a képletben A, Y, R₁ és R₂ jelentése a fenti -. Alkalmas redukálószerként például bórhidrideket, így például nátrium-bórhidridet, nátrium-ciano-bórhidridet alkalmazunk. A reakciót általában olyan oldószerben végezzük, amely a reakciókörülmények inert. Oldószerként például vizet, rövid szénláncu alkoholokat, így például metanolt vagy etanolt vagy ezek keverékét alkalmazhatjuk. A reakcióhőmérséklet általában 0° és szobahőmérséklet közötti érték.

A savanyításhoz általában koncentrált savat alkalmazunk, amikor is a reakciókeverékből szén-dioxid szabadul fel. Alkalmas

savként például ásványi savakat, így például sósavat vagy kénsavat, valamint szulfonsavakat, így például metánszulfonsavat alkalmazunk. A reakciókeveréket előnyösen melegítjük, így például a reakciót enyhe visszafolyatással végezzük.

A (III) általános képletű vegyületet az (I) általános képletű vegyületté két lépéses művelettel alakítjuk. Az első lépésben egy keton-enolát intermedier képződik a nátrium-alkoxiddal, így például nátrium-metoxiddal való reakció során, majd ezt követően formilezést végzünk rövid szénláncu alkil-formáttal, így például etil-formáttal, éteres oldószer, így például éter, tetrahidrofurán, dioxán vagy dimetil-formamid jelenlétében. Ezt a reakciót szobahőmérséklet körül hőmérsékleten végezzük, bár magasabb hőmérsékletet is alkalmazhatunk a reakció gyorsításához. Egy második lépésben a kapott ketoaldehydet oxidáljuk mangán-dioxiddal rövid szénláncu alkanol oldószer, így például etanol jelenlétében szobahőmérséklet körüli értéken vagy ennél magasabb hőmérsékleten a reakció gyorsítása érdekében.

A difloxacin, enrofloxacin, lomefloxacin, norfloxacin, szarafloxacin és temafoxacin 3-karbaldehyd-pro-durgjait hasonlóképpen állítjuk elő. Ezeket a pro-durgokat, valamint az (I) általános képletű vegyületek pro-durgjait a "találmány szerinti pro-drug-ként" említjük.

A találmány értelmében a rövid szénláncu alkil-, alkoxi- vagy alkanol-csoportok esetében általában 1-6 szénatomos csoportokat értünk.

A találmány szerinti pro-durgok gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sóit például a következő gyógyászatilag elfogadható

savakkal állítjuk elő: ecetsav, tejsav, borostyánkősav, maleinsav, borkősav, citromsav, glükonsav, aszkorbinsav, benzoésav, metánszulfonsav, cinnaminsav, fumársav, foszforsav, sósav, hidrogén-bromid, hidrogén-jodid, szulfámsav, pivalinsav, sztearinsav vagy szulfonsav. A só-származékokat ismert módon állítjuk elő oly módon, hogy az (I) általános képletű vegyület - a képletben R^2 jelentése hidrogénatomtól eltérő - oldatát vagy szuszpenzióját kémiai ekvivalens mennyiségű valamely gyógyászatilag elfogadható savval kezeljük.

Bár a találmány szerinti pro-durgokat orálisan is adagolhatjuk, előnyösen injekció formájában való adagolást alkalmazunk, annak következtében, hogy az injekció helyén a szöveti károsodás csökkent mértékű összehasonlítva a megfelelő karbonsav-származék esetében fellépő károsodással. Azt tapasztaltuk, hogy a találmány szerinti pro-durgok biohossz-férhetősége és in vivo antibakteriális hatásossága összemérhető a megfelelő karbonsavakéval. A találmány szerinti pro-drugok előnye ennek következtében főleg az injekció formájában végezhető adagolásban rejlik.

A találmány szerinti pro-dugokat a gazdaszervezeteknek, így például szarvasmarháknak intramuszkuláris, szubkután vagy intravénás injekció formájában adagoljuk. Az injekciókészítményekhez a hatóanyag vizes oldatát vagy szezámagolajos, földimogyoróolajos, vagy vizes propilénglikolos oldatát alkalmazzuk. A vizes olodatokat szükség esetén pufferoljuk és a folyadékot izotoniássá tesszük megfelelő mennyiségű sóoldat vagy glükóz adagolásával a szakember számára ismert módon.

A találmány szerinti gyógyszerkészítményekben a pro-durg

és a hordozó tömegaránya általában 1:6 és 2:1, előnyösen 1:4 és 1:1 közötti érték. Mindazonáltal az alkalmazott arány függhet a pro-durg oldhatóságától, a kívánt dózistól, valamint az adagolás módjától.

A találmány szerinti pro-durgok dózisa változhat az adagolási módszertől, a beteg korától és tömegétől, a betegség komolyságától és értéke általában 1-500 mg/nap.

A következő példákkal a találmányt illusztráljuk közelebb-ről.

1. példa

1-Ciklopropil-6-fluor-7-[(18,48)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidrokinolin

25,9 g (57,2 mmól) danofloxacin mezilátot 500 ml metanolban szuszpendálunk és 0°C hőmérsékleten hozzáadunk 10 g (286 mmól) nátrium-bórhidridet kis részletekben 15 perc alatt. A kapott világossárga szuszpenziót hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni és ezen a hőmérsékleten 20 órán át kezeljük. Ekkor a reakciókeveréket 0°-ra lehütjük s egy további 10,9 g (286 mmól) mennyiségű nátrium-bórhidridet adagolunk a fentiek szerinti módon. A keveréket szobahőmérsékletre melegítjük és 24 órán át keverjük. Ezután 50 ml koncentrált sósavat adagolunk és a reakciókeveréket olajfürdőn 60°-on 90 percen át melegítjük, majd szobahőmérsékletre hűtjük és óvatosan 800 ml telített nátrium-hidrogén-karbonáthoz öntjük keverés közben. A keverékből ezután a metanolt csökkentett nyomáson eltávolítjuk, a vizes oldatot háromszor 500-500 ml etil-acetáttal extraháljuk, az extraktumokat egyesítjük, vízzel mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk és szárazra pároljuk. Az így kapott

barnaszínű anyagot oszlop kromatográfiával tisztítjuk (500 g szilícium-dioxid, kloroform/metanol=19/1), amikor is 9,4 g 52% cím szerinti vegyületet nyerünk viaszos, sárgaszínű anyag formájában.

2. példa

Ciklopropil-6-fluor-1,4-dihidro-7-[(18,48)-5-metil-2,5-diazabiciklo[2.2.1]hept-2-il]-4-oxo-kinolin-3-karboxaldehid

9,4 g (29,4 mmól) előző, 1. példa szerinti vegyületet feloldunk 300 ml vízmentes etil-éterben és szobahőmérsékleten hozzáadunk 6,45 g (119 mmól) nátrium-metoxidot egy adagban. A kapott szuszpenziót 15 percen át keverjük, majd 9,63 ml (119 mmól) etil-formátot adagolunk hozzá injekcióstű segítségével. A keveréket ezután szobahőmérsékleten 40 órán át keverjük, majd a kapott sárgásbarna színű iszapot 800 ml 10%-os vizes jégcetbe öntjük. A vizes keverék pH-ját nátrium-hidrogén-karbonáttal 6,5 értékre beállítjuk, majd az oldatot ötször 300-300 ml kloroformmal extraháljuk. A kloroformos extraktumokat egyesítjük, kétszer vízzel mossuk, majd magnézium-szulfáton szárítjuk és betöményítjük. A visszamaradó sárgás-narancs színű anyagot 500 ml metanolban oldjuk és hozzáadunk 10,4 g (129 mmól) mangán-dioxidot. A kapott szuszpenziót szobahőmérsékleten 18 órán át keverjük, majd 60°-ra melegítjük és szűrjük. A szűrőlepenyt kétszer 100-100 ml metanollal átmossuk, a szűrleteket egyesítjük, 100 ml térfogatra betöményítjük és jeges vízfürdőn lehütjük. A kapott csapadékot szűrjük, háromszor etil-éterrel átmossuk és vákuumban szárítjuk. Ily módon 3,9 g, 68% krémszínű, szilárd anyagot nyerünk, op. 274-275°C.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 10,34 (1H, s), 8,30 (1H, s), 7,94 (1H, d, $J=14$ Hz), 6,86 (1H, d, $J=8$ Hz), 4,62 (1H, br s), 3,51-3,63 (3H, m), 3,40 (1H, m), 2,97 (1H, br d, $J=10$ Hz), 2,89 (1H, br d, $J=10$ Hz), 2,46 (3H, s), 2,06 (1H, br d, $J=11$ Hz), 1,94 (1H, br d, $J=11$ Hz), 1,21-1,36 (2H, m), 1,08-1,20 (2H, m).

3. példa

1-Ciklopropil-6-fluor-1,4-dihidro-7-[(1S,4S)-5-metil-2,5-diazabiciklo[2.2.1]hept-2-il]-4-oxo-kinolin-3-karbox-aldehid-metánszulfonát

10,2 g (30 mmól) előző, 2. példa szerinti vegyületet 100 ml etanolban szuszpendálunk és szobahőmérsékleten hozzáadunk 2,04 ml (31,5 mmól) metánszulfonsavat. A kapott sűrű szuszpenziót szobahőmérsékleten 1 órán át keverjük, majd lehütjük 0° -ra jeges vízfürdő segítségével, majd szűrjük. A szilárd anyagot kétszer 50-50 ml hideg etanollal átmossuk, 60° -on vákuumban 1 éjaskán át szárítjuk, amikor is 10,3 g, 78,5% cím szerinti vegyületet nyerünk krémszinű, szilárd anyag formájában, op. $272-273^\circ\text{C}$.

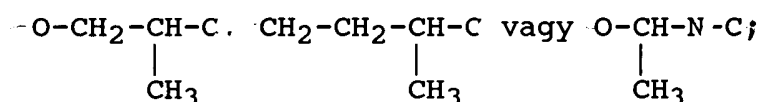
Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás (I) általános képletű vegyületek, valamint gyógyászatilag elfogadható sóik előállítására - a képletben

A jelentése CH, CF vagy N,

Y jelentésre etil-, ciklopropil-, 4-fluor-fenil- vagy 2,4-difluor-fenil-csoport, vagy

A és Y jelentése együttesen valamely következő csoport:



R₁ jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport,

R₂ jelentése hidrogénatom, vagy valamely következő csoport:
5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il, 8-metil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]okt-3-il, 1,4-diazabicyclo[3.2.1]non-4-il

azzal a megkötéssel, hogy ha R₂ jelentése hidrogénatom, akkor A

és Y jelentése együttesen $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH-C-}$
 $\qquad \qquad \qquad |$
 $\qquad \qquad \qquad \text{CH}_3$

azzal jellemezve, hogy egy (III) általános képletű vegyületet - a képletben A, R₁, Y és R₂ jelentése a fenti - oxidálunk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás **azzal jellemezve**, hogy (I) általános képletű vegyületként binoxacin- vagy flumekin 3-karbaldehid-származékát állítjuk elő.

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás **azzal jellemezve**, hogy

(I) általános képletű vegyületként danofloxacin 3-karbaldehid származékát állítjuk elő.

A meghatalmazott:

DANUBIA
Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.
11.

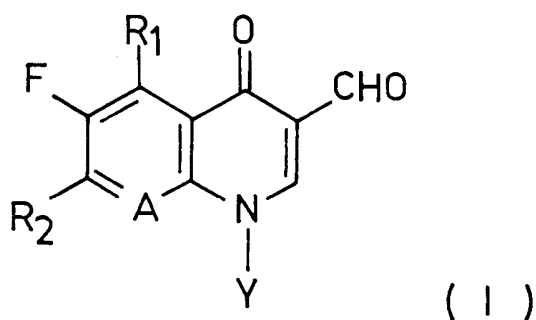
2018/93

KÖZZÉTÉTEL
PÉLDÁNY

34847

1/1

68745



A) reakcióvázlat

