



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁵ : C07D 401/04, 215/56 A61K 31/47	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 92/18497 (43) Date de publication internationale: 29 octobre 1992 (29.10.92)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR92/00319 (22) Date de dépôt international: 10 avril 1992 (10.04.92) (30) Données relatives à la priorité: 91/04472 10 avril 1991 (10.04.91) FR (71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): BOUCHARA S.A. [FR/FR]; 68, rue Marjolin, F-92300 Levallois-Perret (FR). (72) Inventeur; et (75) Inventeur/Déposant (US seulement) : PERRIN, Claude [FR/FR]; 5, rue de l'Avenir, F-91400 Orsay (FR). (74) Mandataire: BURTIN, Jean-François; Bouchara S.A., 68, rue Marjolin, F-92300 Levallois-Perret (FR).		(81) Etats désignés: AT (brevet européen), BE (brevet européen), BF (brevet OAPI), BJ (brevet OAPI), CA, CF (brevet OAPI), CG (brevet OAPI), CH (brevet européen), CI (brevet OAPI), CM (brevet OAPI), DE (brevet européen), DK (brevet européen), ES (brevet européen), FI, FR (brevet européen), GA (brevet OAPI), GB (brevet européen), GN (brevet OAPI), GR (brevet européen), HU, IT (brevet européen), JP, KR, LU (brevet européen), MC (brevet européen), ML (brevet OAPI), MR (brevet OAPI), NL (brevet européen), RU, SE (brevet européen), SN (brevet OAPI), TD (brevet OAPI), TG (brevet OAPI), US. Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale.</i>
(54) Title: NOVEL DIFLUORINATED QUINOLONES, THEIR PREPARATION METHOD AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING SAME		
(54) Titre: NOUVELLES QUINOLONES DIFLUOREES, LEUR PROCEDE DE PREPARATION ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES EN RENFERMANT		
(I)		
(57) Abstract In the field of organic chemistry, and specifically therapeutical chemistry, novel 7(piperidinyl)-6,8-difluoro 4-oxo 1,4-dihydro-quinoliny-3 carboxylic acids are provided which have general formula (I), wherein R is hydrogen, a lower alkyl radical, a lower hydroxyalkyl radical, the acyl residue of a carboxylic organic acid having 1-10 carbon atoms, or a carboxamido residue having formula (a), wherein Y is a lower alkyl radical, lower alkenyl, phenyl or substituted phenyl, and X is oxygen or sulphur in free or salt form. The compounds of general formula (I) act as the active principle in anti-infectious pharmaceutical compositions. (57) Abrégé L'invention se rapporte au domaine de la chimie organique et plus précisément au domaine de la chimie thérapeutique. Elle a pour objet de nouveaux acides 7(pipéridinyl)-6,8-difluoro 4-oxo 1,4-dihydroquinoléinyl-3 carboxyliques de formule générale (I) dans laquelle R représente de l'hydrogène, un radical alcoyle inférieur, un radical hydroxyalcoyle inférieur, le reste acyle d'un acide organique carboxylique ayant de 1 à 10 atomes de carbone, ou un reste carboxamido de formule (a) dans laquelle Y est un radical alcoyle inférieur, alcényle inférieur, phényle ou phényle substitué, et X est de l'oxygène ou du soufre, sous forme libre ou salifiée. Les composés de formule générale (I) servent de principe actif dans des compositions pharmaceutiques anti-infectieuses.		

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

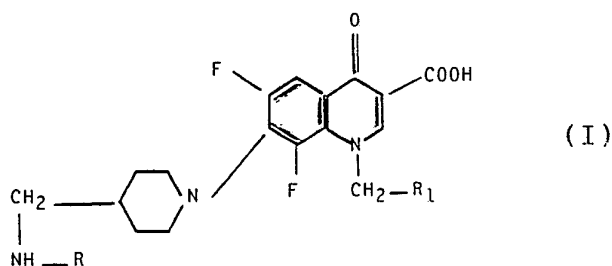
AT	Autriche	FI	Finlande	ML	Mali
AU	Australie	FR	France	MN	Mongolie
BB	Barbade	GA	Gabon	MR	Mauritanie
BE	Belgique	GB	Royaume-Uni	MW	Malawi
BF	Burkina Faso	GN	Guinée	NL	Pays-Bas
BG	Bulgarie	GR	Grèce	NO	Norvège
BJ	Bénin	HU	Hongrie	PL	Pologne
BR	Brésil	IE	Irlande	RO	Roumanie
CA	Canada	IT	Italie	RU	Fédération de Russie
CF	République Centrafricaine	JP	Japon	SD	Soudan
CG	Congo	KP	République populaire démocratique de Corée	SE	Suède
CH	Suisse	KR	République de Corée	SN	Sénégal
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	SU	Union soviétique
CM	Cameroon	LK	Sri Lanka	TD	Tchad
CS	Tchécoslovaquie	LU	Luxembourg	TG	Togo
DE	Allemagne	MC	Monaco	US	Etats-Unis d'Amérique
DK	Danemark	MG	Madagascar		
ES	Espagne				

**NOUVELLES QUINOLONES DIFLUOREES,
LEUR PROCEDE DE PREPARATION ET
LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES EN RENFERMANT**

La présente invention se rapporte au domaine de la chimie thérapeutique et plus particulièrement à celui des quinolones difluorées.

Elle a plus particulièrement pour objet des difluoroquinolones substituées en position 7 par un cycle piperidine.

- 5 Elle a spécifiquement pour objet les acides 7-(piperidinyl-1) 6,8-difluoro 4-oxo 1,4-dihydroquinoléiné 3-carboxyliques de formule générale I :

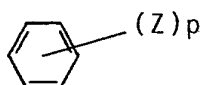


dans laquelle R représente de l'hydrogène, un radical alcoyle inférieur, un radical hydroxyalcoyle inférieur, le reste acyle d'un acide organique carboxylique ayant de 1 à 10 atomes de Carbone, ou un reste carboxamido de formule :



- 10 dans laquelle Y est un radical alcoyle inférieur, alcenyle inférieur, phenyle ou phenyle substitué, et X est de l'oxygène ou du soufre.

et R_1 représente un radical méthyle, fluorométhyle, vinyle, phényle ou phényle substitué de formule :

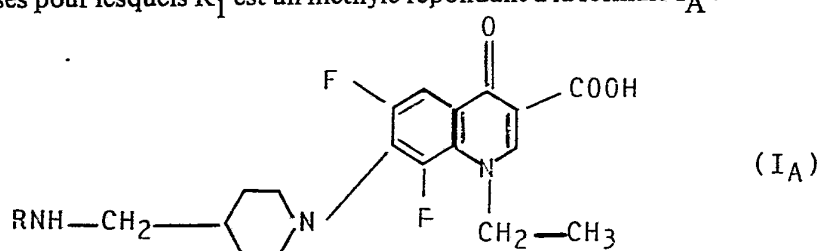


dans laquelle Z représente un atome d'halogène,

et p est égal à 1, 2 ou 3.

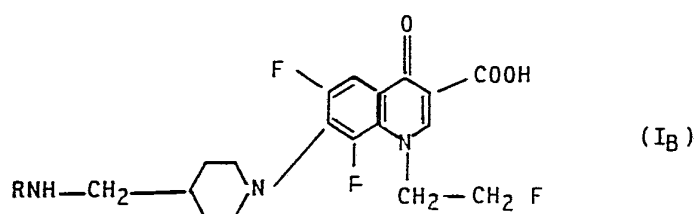
5 Parmi les composés de formule générale I, on distingue plus particulièrement :

- les composés pour lesquels R_1 est un méthyle répondant à la formule I_A :



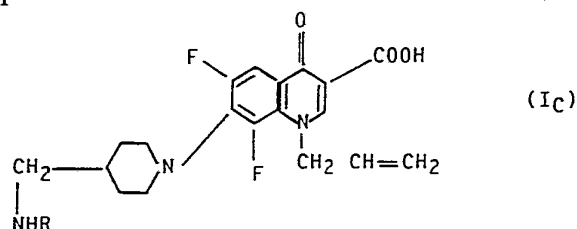
dans laquelle R possède les significations fournies antérieurement.

- les composés pour lesquels R_1 est un radical fluorométhyle, répondant à la formule I_B :



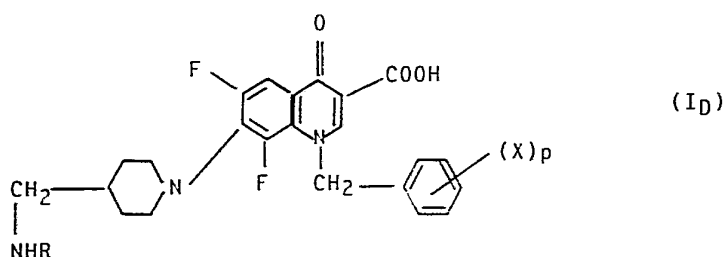
dans laquelle R est défini comme ci-dessus.

10 - les composés pour lesquels R_1 est un radical vinyle répondant à la formule I_C :



dans laquelle R est défini comme ci-dessus.

- les composés pour lesquels R_1 est un radical phényle ou phényle substitué répondant à la formule I_D :



dans laquelle R est défini comme précédemment,

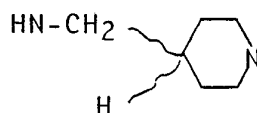
X représente de l'hydrogène ou un atome d'halogène,

et p est égal à 1, 2 ou 3.

5 L'invention concerne également les sels des composés de formule générale I avec une base minérale ou organique. En effet, les composés de formule générale I sont très peu solubles dans l'eau et les milieux aqueux comme les milieux biologiques. Il est donc souhaitable d'augmenter leur aptitude à la mise en solution, donc à leur diffusion.

10 L'invention concerne également les sels des composés de formule générale I dans lesquels R est de l'hydrogène ou un radical alcoyle inférieur ou un radical hydroxyalcoyle inférieur, avec un acide minéral ou organique, de préférence un acide thérapeutiquement compatible.

En outre, les dérivés (4-aminométhyl) pipéridiniques de formule générale I présentent un atome de Carbone asymétrique :



et peuvent, de ce fait, être dédoublés en leur isomères optiques.

15 Parmi les sels des composés de formule générale I avec une base minérale ou organique, on pourra citer plus précisément les sels de métaux alcalins, les sels de métaux alcalino-terreux, les sels de Fer, les sels d'Aluminium, les sels de Magnésium et des autres métaux non toxiques ; on pourra également citer les sels d'alcoylamines ayant de 1 à 6 atomes de Carbone, les sels d'hydroxyalcoylamines, les sels de cycloalcoylamines, les sels de (dicycloalcoyl) amines, les sels de (dicycloalcoyl) alcoylamines, les sels d'osamines, les sels d'amino acides basiques, les sels d'ammonium quaternaires, les sels de phenylalcoylamines, les sels d'heteroaryl alcoylamines et les sels d'heteroarylamines.

20 On préfère, parmi ces sels, les sels de métaux alcalins comme le sel de sodium, de lithium ou d'ammonium, les sels d'alcoylamines comme le sel de méthylamine, d'éthylamine ou d'isopropylamine, les sels d'hydroxyalcoylamine comme les sels d'aminoéthanol ou de di(aminoéthanol) ou de trométhanol, les sels d'osamine comme le sel de N-méthylglucamine, les sels d'amino acides basiques comme le sel de lysine, d'arginine ou de sarcosine, ou bien les sels d'ammonium quaternaire comme la choline ou la carnitine.

25 Parmi les sels d'addition avec un acide minéral ou organique, on citera en particulier les halohydrates comme le chlorhydrate, le bromhydrate ou l'iodhydrate ; les sulfates, les nitrates, les phosphates, les hypophosphites ou les metaphosphates ; les sels d'acides carboxyliques comme l'acétate, le propionate, le lactate, le gluconate, le benzoate, le salicylate, le gentisate, le thiophene-carboxylate ou l'indolylacetate ; les sels avec des acides sulphoniques comme le méthane sulfonate, le trifluorométhane sulfonate, l'éthane sulfonate, l'iséthionate, le camphosulfonate, le benzène sulfonate ou le p.toluènesulfonate ; des sels avec des acides phosphoniques ou organophosphoriques comme l'acide glucose 1-phosphorique ou l'acide glucose 1,6-diphosphorique.

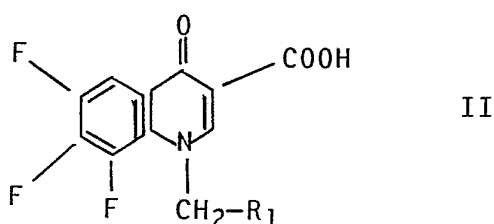
30 Parmi les dérivés de formule générale I, pour lesquels R est un reste acyle d'un acide organique carboxylique, on pourra citer le dérivé formylé, le dérivé acétylé, le dérivé propionylé, le dérivé pivaloylé, le dérivé benzoylé, triméthoxybenzoylé, dichlorobenzoylé ou naphthoylé.

Les dérivés N-carboxamides présentent également un grand intérêt biologique, notamment comme agents antibactériens, principalement les dérivés phenylcarboxamido, c'est-à-dire les composés pour lesquels X est un oxygène et Y est un radical phenyle non substitué ou substitué.

5 Lorsque Y est un radical phenyle substitué, il peut porter de 1 à 3 substitutions choisies dans le groupe constitué par un halogène, un radical alcoyle inférieur, un nitro, un alcoxycarbonyle et un trifluorométhyle.

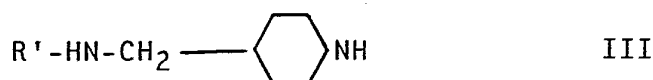
Parmi ces substituants, les halogènes - chloré ou fluoré - et le groupe nitro sont parmi les plus intéressants quant au niveau d'activité anti-bactérienne.

10 L'invention comprend également un procédé d'obtention des composés de formule générale I qui consiste en ce que l'on fait réagir une 6,7,8-trifluoroquinolone de formule générale II :



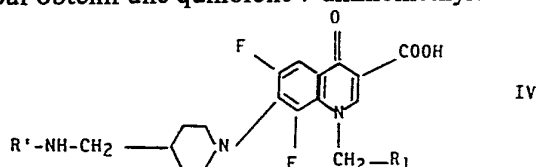
dans laquelle R_1 a les significations fournies antérieurement,

avec une (4-aminométhyl) pipéridine de formule générale III :



dans laquelle R' est de l'hydrogène, un radical alcoyle inférieur ou acyle aisément clivable,

dans un solvant inerte pour obtenir une quinolone 7-aminométhylée de formule générale IV :



15 dans laquelle R_1 et R' sont définis comme précédemment,

que l'on peut, si désiré, salifier par addition d'un acide minéral ou organique,

ou acyler, lorsque R' est de l'hydrogène ou un radical alcoyle inférieur, par action d'un dérivé fonctionnel d'acide organique carboxylique comme un chlorure, un anhydride ou un anhydride mixte,

20 ou soumettre à une carbonatation par action d'un isocyanate ou d'un isothiocyanate d'alcoyle ou d'aryle pour former une urée ou thiourée,

ou salifier par addition d'une base minérale ou organique.

25 La réaction d'amination dans laquelle on fait réagir un composé trifluoré de formule générale II avec l'aminométhyl pipéridine de formule générale III, est une réaction complexe qui requiert le choix d'un solvant absolument inerte. En effet, le fluor en position 7 est évidemment très labile et

réagit indifféremment avec un solvant aminé ou avec un alcool, en concurrence avec l'aminométhyl piperidine. On doit donc, pour limiter au minimum les réactions secondaires, utiliser des solvants très polaires comme le diméthyl sulfoxyde ou la pyridine ou l'Hexaphosphorotriamide ou des solvants inertes chimiquement comme le dioxane ou l'éther isopropylique, en présence d'une base tertiaire non réactive comme la triéthylamine ou la pyridine.

La réaction s'effectue par chauffage et de préférence à une température comprise entre 100 et 150°. La pyridine ou les bases pyridiques comme la collidine ou la lutidine sont les solvants de la réaction actuellement préférés.

- 10 Les composés de formule générale I présentent des activités biologiques intéressantes et notamment des propriétés antibactériennes très marquées. Ils manifestent des propriétés antibactériennes vis-à-vis d'une large gamme de germes, aussi bien gram positif que gram négatif. En outre, les composés du type Carboxamido manifestent des propriétés antibactériennes vis-à-vis des germes gram + tout à fait exceptionnelles, notamment vis-à-vis de souches de
- 15 staphylocoques résistantes à tous les antibiotiques.

Pour cette raison, les composés de formule générale I trouvent un emploi en tant que principe actif de compositions pharmaceutiques.

- L'invention comprend donc les compositions pharmaceutiques renfermant à titre de principe actif, au moins un composé de formule générale I ou un de ses sels d'addition avec une base
- 20 minérale ou organique en association ou en mélange avec un excipient ou un véhicule inerte, non toxique pharmaceutiquement acceptable.

Les compositions pharmaceutiques selon l'invention sont destinées à l'usage parentéral, digestif, topique, permuqueux ou percutané.

- En particulier, pour l'usage parentéral, les compositions selon l'invention seront présentées sous
- 25 forme de solutés ou de suspensions injectables dans un véhicule aqueux ou huileux et conditionnées en ampoules, en flacons multidoses, en seringues auto-injectables ou en flacons unidoses.

- Pour l'administration par voie digestive, les compositions selon l'invention sont présentées sous
- 30 forme de comprimés nus, enrobés ou pelliculés, de gelules, de capsules, de tablettes de pilules, de sachets de poudres éventuellement édulcorées, aromatisées ou colorées, de sirops, d'émulsions ou de gels.

Pour l'administration topique, les compositions selon l'invention seront présentées sous forme de gouttes auriculaires, de gouttes nasales, de collyres, de poudres pour l'insufflation auriculaire, de gels, de crèmes, de lotions ou de pommades.

- 35 Pour l'administration percutanée, le principe actif est dissout ou dispersé dans un véhicule contenant un solvant polaire comme l'alcool benzylique ou le diméthyl sulfoxyde additionné d'un agent favorisant la pénétration comme la lauroylcholine ou l'acide fusidique.

- Pour l'usage comme antibactérien, notamment pour le traitement des septicémies, des pneumopathies ou des infections urinaires ou génitales, la posologie unitaire s'échelonne de 0,100
- 40 g à 0,400 g et la posologie journalière chez l'adulte peut varier de 0,200 g à 0,600 g.

Les exemples suivants illustrent l'invention, ils ne la limitent en aucune façon.

EXEMPLE I

Acide 7-(4-aminomethylpiperidiny-1) 6,8-difluoro 1-ethyl 4-oxo 1,4-dihydroquinoleinyl-3 carboxylique (Composé I).

5 On dissout 1,25 g d'acide 6,7,8-trifluoro 1-ethyl 4-oxo 1,4-dihydroquinoleinyl-3 carboxylique dans 10 ml de diméthylformamide et on ajoute à la solution résultante 1,45 g de 4-aminomethylpiperidine. On chauffe vers 140° le mélange réactionnel pendant 4 heures, puis après retour à la température ordinaire, on dilue à l'eau jusqu'à ce que la cristallisation s'amorce. Après une heure à 0° sous agitation, on sépare les cristaux que l'on essore, lave à l'eau jusqu'à neutralité, puis à l'éthanol et enfin sèche sous pression réduite.

10 On obtient ainsi 1,4 g de dérivé pipéridinique désiré que l'on recristallise de l'éthanol pour l'analyse. On obtient ainsi 1,1 g de produit pur fondant au bloc Koffler à 260-261°.

L'acide 7-(4-aminomethylpiperidiny-1) 6,8-difluoro 1-ethyl 4-oxo 1,4-dihydroquinoleinyl-3 carboxylique a été converti en chlorhydrate (Composé Ia) par addition d'acide chlorhydrique à la solution dans le tétrahydrofuran (F= 260°) et en méthane sulfonate (Composé Ib) par addition
15 d'acide méthane sulfonique (F > 260°).

EXEMPLE II

Acide 7-[4-(3-hydroxypropionylaminomethyl) piperidiny-1] 6,8-difluoro 1-ethyl 4-oxo 1,4-dihydroquinoleinyl-3 carboxylique (Composé II).

20 On dissout 1,7 g d'acide 7-(4-aminomethylpiperidiny-1) 6,8-difluoro 1-ethyl 4-oxo 1,4-dihydroquinoleinyl-3 carboxylique dans 20 ml de pyridine et 5 ml de triéthylamine. On ajoute progressivement 0,9 g de chlorure d'acide B-hydroxypropionique et on maintient sous agitation pendant 4 heures à température ordinaire. On dilue ensuite avec 20 ml d'une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium et maintient l'agitation pendant encore une heure. On sépare par filtration les cristaux formés que l'on essore, puis lave à l'eau et pour finir à l'alcool. On sèche
25 sous vide. On obtient ainsi 1,05 g d'amide B-hydroxypropionique fondant au-dessus de 260°C.

EXEMPLE III

Acide 7-(4-aminomethylpiperidiny-1) 6,8-difluoro 1-fluoroethyl 4-oxo 1,4-dihydroquinoleinyl-3 carboxylique (Composé III)

30 En opérant comme à l'exemple I en partant de l'acide 6,7,8-trifluoro 1-fluoroethyl 4-oxo 1,4-dihydroquinoleinyl-3 carboxylique, on obtient l'acide 7-(4-aminomethylpiperidiny-1) 6,8-difluoro 1-(fluoroethyl) 4-oxo 1,4-dihydroquinoleinyl-3 carboxylique qui fond à 250°.

Le spectre IR et la microanalyse sont en accord avec la structure.

EXEMPLE IV

35 Acide 7-(4-aminomethylpiperidiny-1) 6,8-difluoro 1-(4-fluorobenzyl) 4-oxo 1,4-dihydroquinoleinyl-3 carboxylique (Composé IV).

En opérant comme à l'exemple I au départ de l'acide 6,7,8-trifluoro 1-(4-fluorobenzyl) 4-oxo 1,4-dihydroquinoleinyl-3 carboxylique, on obtient l'acide 7-(4-aminomethylpiperidiny-1) 6,8-difluoro 1-(4-fluorobenzyl) 4-oxo 1,4-dihydroquinoleinyl-3 carboxylique qui fond à 256°.

- 5 De la même manière, on prépare l'acide 7-(4-aminomethylpiperidiny-1) 6,8-difluoro 1-(2-chlorobenzyl) 4-oxo 1,4-dihydroquinoleinyl-3 carboxylique qui fond au-dessus de 260° (Composé V).

EXEMPLE V

Acide 7-(4-aminomethylpiperidiny-1) 6,8-difluoro 1-allyl 4-oxo 1,4-dihydroquinoleinyl-3 carboxylique (Composé VI)

- 10 En opérant comme à l'exemple I en partant de l'acide 6,7,8-trifluoro 1-allyl 4-oxo 1,4-dihydroquinoleinyl-3 carboxylique, on obtient l'acide 7-(4-aminomethylpiperidiny-1) 6,8-difluoro 1-allyl 4-oxo 1,4-dihydroquinoleinyl-3 carboxylique qui fond à 245°.

EXEMPLE VI

- 15 Acide 7-[(4-propionylaminomethyl) piperidiny-1] 6,8-difluoro 1-ethyl 4-oxo 1,4-dihydroquinoleinyl-3 carboxylique (Composé VII).

Par réaction du composé de l'exemple I dans la pyridine avec le chlorure de propionyle, on obtient le dérivé propionylaminométhylé qui fond à 260°

De la même façon, on obtient l'acide 7-[(4-propionylaminomethyl) piperidiny-1] 6,8-difluoro 1-fluoroethyl 4-oxo 1,4-dihydroquinoleinyl-3 carboxylique qui fond à (Composé VIII). 260°.

- 20 De la même façon, on obtient l'acide 7-(4-acetylaminopiperidiny-1) 6,8-difluoro 1-allyl 4-oxo 1,4-dihydroquinoleinyl-3 carboxylique qui fond à (Composé IX). 260°.

EXEMPLE VII

Acide 7-[(4-benzoylaminocarboxamidomethyl) piperidiny-1] 6,8-difluoro 1-ethyl 4-oxo 1,4-dihydroquinoleinyl-3 carboxylique (Composé X).

- 25 On dissout 1,2 g d'acide 7-(4-aminomethylpiperidiny-1) 6,8-difluoro 1-ethyl 4-oxo 1,4-dihydroquinoleinyl-3 carboxylique dans 25 ml de diméthylformamide et on ajoute à la solution, tout en refroidissant à 0° par un bain de glace, 1,25 g d'isocyanate de phényle dissout dans 2 ml de tétrahydrofur. L'addition se fait progressivement sous forte agitation.

- 30 Lorsque l'addition est terminée, on porte le milieu réactionnel à la température de l'ébullition et on maintient le chauffage pendant 5 heures. On laisse ensuite revenir à température ordinaire et la phénylurée résultante précipite par refroidissement. On laisse reposer dans la glace pendant une heure, puis sépare les cristaux par filtration. On les essore, les lave à l'alcool puis à l'eau et les sèche sous vide. On recueille ainsi 1 g 25 de phénylurée fondant au-dessus de 260°.

- 35 De la même façon, on prépare l'acide 7-[(4-benzoylaminocarboxamidomethyl) piperidiny-1] 6,8-difluoro 1-allyl 4-oxo 1,4-dihydroquinoleinyl-3 carboxylique qui fond à 262° (Composé XI).

EXEMPLE VIII

De la même façon, on prépare les urées suivantes :

7-[4-(4-methylphenylaminocarbonylaminomethyl) piperidiny-1] 6,8-difluoro 1-ethyl (Composé XII) F > 260°C.

7-[4-(3-fluorophenyl) aminocarbonylaminomethylpiperidiny-1] 6,8-difluoro 1-ethyl (Composé XIII) F = 264°C.

5 7-[4-(3,4-dichlorophenyl) aminocarbonylaminomethylpiperidiny-1] 6,8-difluoro 1-ethyl (Composé XIV) F = 220°C.

7-[4-(4-ethoxycarbonylphenyl) aminocarbonylaminomethylpiperidiny-1] 6,8-difluoro 1-ethyl (Composé XV) F = 252°C.

10 7-[4-(4-methoxyphenyl) aminocarbonylaminomethylpiperidiny-1] 6,8-difluoro 1-ethyl (Composé XVI) F > 260°C.

7-[4-(4-nitrophenyl) aminocarbonylaminomethylpiperidiny-1] 6,8-difluoro 1-ethyl (Composé XVII) F = 222°C.

7-[4-(2,4-difluorophenyl) aminocarbonylaminomethylpiperidiny-1] 6,8-difluoro 1-ethyl (Composé XVIII) F = 262°C.

15 7-[4-(2-fluorophenyl) aminocarbonylaminomethylpiperidiny-1] 6,8-difluoro 1-ethyl (Composé XIX) F > 260°.

EXEMPLE IX

Préparation de l'acide 7-[4-(allylaminocarbonylaminomethyl) piperidiny-1] 6,8-difluoro 1-ethyl 4-oxo 1,4-dihydroquinoleinyl-3 carboxylique.

- 20 On dissout 1,20 g d'acide 7-(4-aminomethylpiperidiny-1) 6,8-difluoro 1-ethyl 4-oxo 1,4-dihydroquinoleinyl-3 carboxylique dans 20 ml de diméthylsulfoxyde et on refroidit la solution à 5°. Tout en maintenant cette solution à la même température par un bain eau-glace, on ajoute, goutte à goutte, une solution de 0,7 g d'isocyanate d'allyle dans le diméthylsulfoxyde. On maintient sous agitation pendant une heure à la même température, puis laisse revenir à température ordinaire.
- 25 On décompose l'excès de réactif par addition de soude diluée aqueuse. Après agitation, on sépare le précipité d'urée qu'on essore, lave à l'eau, puis à l'éthanol à 70 %.

L'allylurée possède un point de fusion de 241°C.

On prépare de la même façon, l'acide 7-[4-(allylaminothiocabonylaminomethyl) piperidiny-1] 6,8-difluoro 4-oxo 1,4-dihydroquinoleinyl-3 carboxylique. F = 255°C.

- 30 De la même façon, on a préparé l'acide 7-[4-(allylaminocarbonylaminomethyl) piperidiny-1] 6,8-difluoro 1-allyl 4-oxo 1,4-dihydroquinoleinyl-3 carboxylique au départ de l'acide 7-(4-aminomethylpiperidiny-1) 6,8-difluoro 1-allyl 4-oxo 1,4-dihydroquinoleinyl-3 carboxylique.

L'allylurée fond à 238/240°C.

- 35 On prépare également l'allylthiourée correspondante en utilisant l'isothiocyanate d'allyle. L'allylthiourée fond à 250/251°C.

EXEMPLE X

Comprimés de chlorhydrate de l'acide 7-(4-aminomethylpiperidiny-1) 6,8-difluoro 1-ethyl 4-oxo 1,4-dihydroquinoleinyl-3 carboxylique à 250 mg.

Chlorhydrate de l'acide 7-(4-aminomethylpiperidinyl-1) 6,8-difluoro 1-ethyl 4-oxo 1,4-dihydroquinoleinyl-3 carboxylique.

	250 g
Amidon de maïs	40 g
Amidon de blé	40 g
5 Carboxymethyl amidon	20 g
Polividone excipient	10 g
Cellulose microcristalline	30 g
Stearate de Magnésium	10 g

pour 1.000 comprimés finis au poids moyen de 0,400 g.

10 **EXEMPLE XI**

Gouttes ophtalmiques à base de chlorhydrate de l'acide 7-(4-aminomethylpiperidinyl-1) 6,8-difluoro 1-ethyl 4-oxo 1,4-dihydroquinoleinyl-3 carboxylique.

	10 g
Principe actif	
Tetracemate disodique	0,1 g
15 Phosphate disodique	0,05 g
Phosphate monosodique	0,04 g
Hypophosphite de sodium	0,02 g
Methyl paraben	0,015 g
Eau distillée q.s.p.	100 ml

20 Une goutte contient 0,005 g de principe actif.

Détermination de l'activité antibactérienne des composés selon l'invention.

Matériel et Méthodes :

Les produits ont été testés vis-à-vis de 7 souches de référence :

* 4 espèces à gram positif :

- 25 - Bacillus subtilis ATCC 9372
- Staphylococcus aureus ATCC 25923
- Streptococcus faecalis ATCC 8043
- Staphylococcus aureus CB 951

* 3 espèces à gram négatif :

- 30 - Escherichia coli ATCC 25922
- Pseudomonas aeruginosa ATCC 22853
- Acinetobacter calcoaceticus variété anitratum ATCC 17903

35 La mesure des concentrations minimales inhibitrices a été faite par une technique de microdilution (*) en milieu liquide (bouillon de Mueller-Hinton) sous un volume de 100 ul et pour une gamme de concentration allant de 128 à 0,06 mg/L, préparé à partir d'une solution-mère d'antibiotique titrant 512 mg/L. La préparation de ces solutions-mères effectuée a varié selon les molécules en fonction des critères de solubilité.

L'inoculation se fait en ajoutant dans chaque cupule 10 ul d'une dilution en eau physiologique d'un bouillon de 18H en bouillon coeur cerveau telle que chaque cupule contienne environ 10^6 bactéries/ml.

- 5 La concentration minimale inhibitrice est lue comme la première concentration d'antibiotique ne donnant pas de culture, macroscopiquement visible après 18H d'incubation à 37°.

(* = microplaques et inoculateur Dynatech)

TABLEAU

CONCENTRATIONS MINIMALES INHIBITRICES (CMI) ET BACTERICIDES (CMB) - (en µg/ml)

Espèce Bactérienne	Bacillus Subtilis ATCC 9372		S. aureus ATCC 25923		S. faecalis ATCC 8043		E. coli ATCC 25922		P. aeruginosa ATCC 22853		Acinetobacter Baumannii ATCC 17904		S. aureus CB-951 (I)	
	CMI	CMB	CMI	CMB	CMI	CMB	CMI	CMB	CMI	CMB	CMI	CMB	CMI	CMB
Composé 1	0,25	0,25	0,25	0,25	0,5	0,5	0,5	0,5	2	4	0,25	0,5	2	2
Composé 1a			0,25	0,25	0,5	0,5	0,5	0,5	2	4	0,25	0,25	2	2
Composé 1b			0,5	0,5	0,5	1	0,5	0,5	4	8	0,5	0,5	4	4
Composé 2			0,5	1	4	4	8	8	>32	>32	2	4	4	4
Composé 3			0,5	1	2	4	2	2	8	16	2	4	4	8
Composé 4			12	12	>12	12	>12	>12	>12	>12	12	>12	>12	12
Composé 5			2	4	16	>16	4	8	>16	>16	4	8	>16	>16
Composé 6	1	2	1	2	1	4	1	2	8	16	1	2	32	64
Composé 7			0,5	0,5	8	8	8	8	>16	>16	0,25	0,5	1	1
Composé 8			0,15	0,3	6	>12	6	>12	>12	>12	0,3	0,7	0,3	0,7
Composé 9	1	2	1	4	4	16	16	32	>128	>128	4	8	4	8
Composé 10			0,15	0,3	25	>25	0,7	0,7	3	6	0,3	0,7	0,3	1,5
Composé 11	0,5	1	1	4	16	32	128	>128	128	>128	1	4	4	4
Composé 12			0,06	0,06	4	4	>16	>16	>16	>16	0,06	0,06	0,25	1

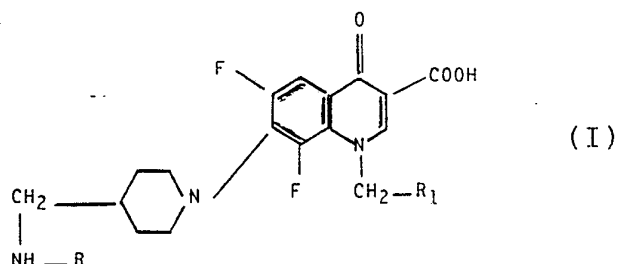
Espèce Bactérienne	Bacillus Subtilis ATCC 9372		S.aureus ATCC 25923		S.faecalis ATCC 8043		E.coli ATCC 25922		P.aeruginosa ATCC 22853		Acinetobacter Baumannii ATCC 17904		S.aureus CB-951 (1)	
	CMI	CMB	CMI	CMB	CMI	CMB	CMI	CMB	CMI	CMB	CMI	CMB	CMI	CMB
Produit														
Composé 13			0,12	0,25	>16	>16	>16	>16	>16	>16	0,06	0,06	0,25	0,5
Composé 14			2	8	>16	>16	>16	>16	>16	>16	4	8	16	>16
Composé 15			0,12	0,12	>16	>16	>16	>16	>16	>16	0,12	0,25	1	2
Composé 16			0,06	0,06	8	16	16	16	>16	>16	0,06	0,03	0,5	1
Composé 17			0,03	0,03	4	8	16	>16	>16	>16	≤0,007	≤0,007	1	1
Composé 18			≤0,12	≤0,12	2	2	2	4	>16	>16	≤0,12	≤0,12	0,25	0,25
Composé 19			0,007	0,015	2	2	8	8	>32	>32	0,003	0,003	0,03	0,06
Pefloxacin			0,12	0,25	1	1	0,06	0,06	2	2	0,06	0,06	4	4
Ciprofloxacine			0,25	0,25	0,25	0,25	0,007	0,007	0,12	0,25	0,06	0,06	4	4

(1) Methicilline résistant, Erythromycine - lincomycine résistant, pefloxacin résistant.

REVENDICATIONS

L'invention a pour objet :

1 - Les acides 7-(piperidiny-1) 6,8-difluoro 4-oxo 1,4-dihydroquinoleinyl-3 carboxyliques de formule générale I :

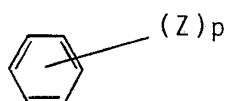


- 5 dans laquelle R représente de l'hydrogène, un radical alcoyle inférieur, un radical hydroxyalcoyle inférieur, le reste acyle d'un acide organique carboxylique ayant de 1 à 10 atomes de Carbone, ou un reste caboxamido de formule :



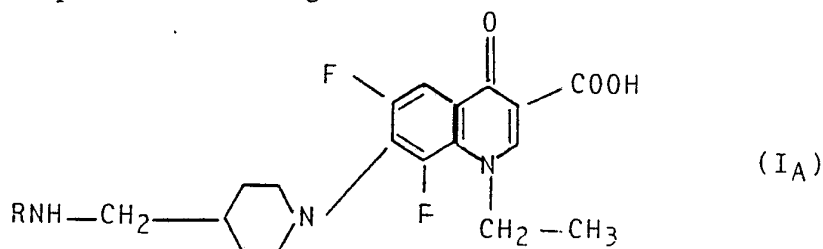
dans laquelle Y est un radical alcoyle inférieur, alcenyle inférieur, phenyle ou phenyle substitué, et X est de l'oxygène ou du soufre.

- 10 et R1 représente un radical méthyle, fluorométhyle, vinyle, phenyle ou phenyle substitué de formule :



dans laquelle Z représente un atome d'halogène, et p est égal à 1, 2 ou 3.

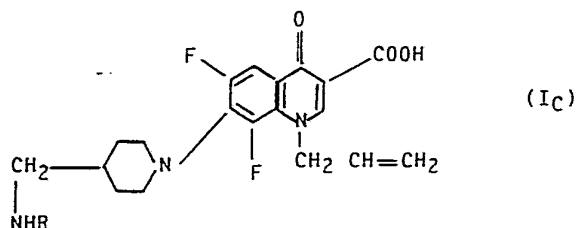
2 - Les acides 7-(piperidiny-1) 6,8-difluoro 4-oxo 1,4-dihydroquinoleinyl-3 carboxyliques selon la revendication 1 répondant à la formule générale IA



dans laquelle R possède les significations fournies antérieurement.

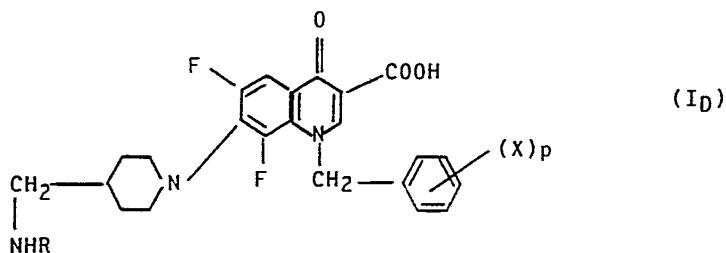
3 - Les acides 7-(piperidiny-1) 6,8-difluoro 4-oxo 1,4-dihydroquinoleinyl-3 carboxyliques selon la revendication 1 répondant à la formule générale IB pour laquelle R1 est un radical fluorométhyle et R est défini comme ci-dessus.

- 5 4 - Les acides 7-(piperidiny-1) 6,8-difluoro 4-oxo 1,4-dihydroquinoleinyl-3 carboxyliques selon la revendication 1 répondant à la formule générale IC :



pour laquelle R1 est un radical vinylyle,
et R est défini comme ci-dessus.

- 10 5 - Les acides 7-(piperidiny-1) 6,8-difluoro 4-oxo 1,4-dihydroquinoleinyl-3 carboxyliques selon la revendication 1 répondant à la formule générale ID



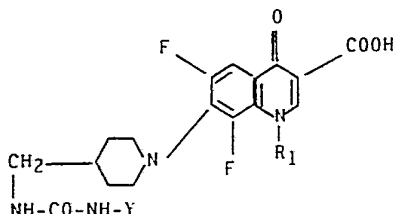
dans laquelle R est défini comme précédemment,
et R1 est un radical phényle ou phényle substitué de structure
X représente de l'hydrogène ou un atome d'halogène,
et p est égal à 1, 2 ou 3.

- 15 6 - Les sels des composés selon l'une des revendications 1 à 5 avec une base minérale ou organique.

7 - Les sels des composés selon la revendication 1 lorsque R est de l'hydrogène ou un radical alcoyle inférieur ou un radical hydroxyalcoyle inférieur avec un acide minéral ou organique.

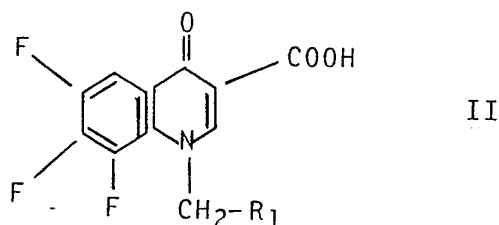
8 - Les formes optiquement actives des composés selon l'une des revendications 1 à 7.

- 20 9 - Les N-carboxamidoaminométhylpiperidines selon la revendication 1 répondant à la formule :

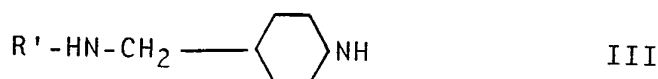


dans laquelle R₁ est défini comme précédemment,
et Y est un radical phenyle ou phenyle substitué.

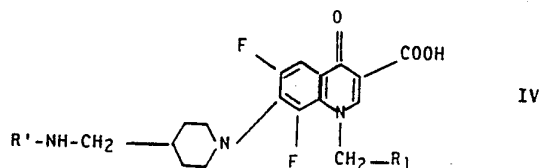
10 - Un procédé d'obtention des composés de formule générale I qui consiste en ce que l'on fait réagir une 6,7,8-trifluoroquinolone de formule générale II :



5 dans laquelle R₁ a les significations fournies antérieurement,
avec une (4-aminométhyl) piperidine de formule générale III :



dans laquelle R' est de l'hydrogène, un radical alcoyle inférieur ou acyle aisément clivable,
dans un solvant inerte pour obtenir une quinolone 7-aminométhylée de formule générale IV :



10 dans laquelle R₁ et R' sont définis comme précédemment,
que l'on peut, si désiré, salifier par addition d'un acide minéral ou organique,
ou acyler, lorsque R' est de l'hydrogène ou un radical alcoyle inférieur, par action d'un dérivé
fonctionnel d'acide organique carboxylique comme un chlorure, un anhydride ou un anhydride
mixte,

15 ou soumettre à une carbonatation par action d'un isocyanate ou d'un isothiocyanate d'alcoyle ou
d'aryle pour former une urée ou thiourée,

ou salifier par addition d'une base minérale ou organique.

11 - Les compositions pharmaceutiques renfermant à titre de principe actif, au moins un composé
de formule générale I ou un de ses sels d'addition avec une base minérale ou organique en
association ou en mélange avec un excipient ou un véhicule inerte, non toxique
20 pharmaceutiquement acceptable.

12 - Les compositions pharmaceutiques selon la revendication 11 dans lesquelles la teneur en
principe actif s'échelonne de 0,100 à 0,400 g par prise unitaire.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/FR 92/00319

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.⁵: C 07 D 401/04; C 07 D 215/56; A 61 K 31/47

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.⁵: C 07 D; A 61 K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	BE, A, 887 574 (KYORIN SEIYAKU KK) 15 Juin 1981 see page 2; claims 13,16 --	1,2,10,11
Y	Journal of Medicinal Chemistry. vol. 29, No: 4, April 1986, WASHINGTON US pages 445 - 448; J.M. DOMAGALA ET AL.: '1-ETHYL-7-[3-[(ETHYLAMINO)METHYL]-1-PYRROLIDINYL]-6,8-DIFLUORO-1,4-DIHYDRO-4-OXO-3-QUINOLINECARBOXYLIC ACID. NEW QUINOLONE ANTIBACTERIAL WITH POTENT GRAM-POSITIVE ACTIVITY.' *COMPOSE 9F; page 446* --	1,2,10,11
A	EP, A, 0 413 455 (PFIZER LIMITED) 20 February 1991 see claims 1,5 --	1-12
A	EP, A, 0 342 675 (CHUGAI SEIYAKU KK) 23 November 1989 see claims 1,7,11-14; example 12 --	1-12
A	EP, A, 0 326 916 (BAYER AG) 9 August 1989 see claims 1,4,8; example 7	1-12



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

10 June 1992 (10.06.92)

Date of mailing of the international search report

15 June 1992 (15.06.92)

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office
Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

**ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT
ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO. FR 9200319
SA 59131**

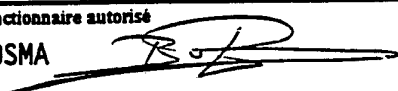
This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report.
The members are as contained in the European Patent Office EDP file on
The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information. 10/06/92

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
BE-A-887574	15-06-81	CA-A-	1159831	03-01-84
		CH-A-	650501	31-07-85
		DE-A, C	3106013	09-09-82
		FR-A, B	2499990	20-08-82
		FR-A, B	2507183	10-12-82
		SE-B-	440354	29-07-85
		SE-A-	8100978	13-08-82
		US-A-	4398029	09-08-83
EP-A-0413455	20-02-91	WO-A-	9102526	07-03-91
		JP-A-	3086875	11-04-91
EP-A-0342675	23-11-89	JP-A-	3095177	19-04-91
		US-A-	5051509	24-09-91
EP-A-0326916	09-08-89	DE-A-	3814517	17-08-89
		JP-A-	1226883	11-09-89

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

PCT/FR 92/00319

Demande Internationale No

I. CLASSEMENT DE L'INVENTION (si plusieurs symboles de classification sont applicables, les indiquer tous) ⁷		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB CIB 5 C07D401/04; C07D215/56; A61K31/47		
II. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE		
Documentation minimale consultée ⁸		
Système de classification	Symboles de classification	
CIB 5	C07D ; A61K	
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où de tels documents font partie des domaines sur lesquels la recherche a porté ⁹		
III. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS ¹⁰		
Catégorie ^o	Identification des documents cités, avec indication, si nécessaire, ¹² des passages pertinents ¹³	No. des revendications visées ¹⁴
Y	BE,A,887 574 (KYORIN SEIYAKU KK) 15 Juin 1981 voir page 2; revendications 13,16 ---	1,2,10, 11
Y	JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY. vol. 29, no. 4, Avril 1986, WASHINGTON US pages 445 - 448; J.M. DOMAGALA ET AL.: '1-ETHYL-7-[3-[(ETHYLAMINO) METHYL]-1-PYRROLIDINYL]-6,8-DIFLUORO-1,4-DIHYDR O-4-OXO-3-QUINOLINECARBOXYLIC ACID. NEW QUINOLONE ANTIBACTERIAL WITH POTENT GRAM-POSITIVE ACTIVITY.' *COMPOSE 9F; PAGE 446* ---	1,2,10, 11
A	EP,A,0 413 455 (PFIZER LIMITED) 20 Février 1991 voir revendications 1,5 --- -/-	1-12
^o Catégories spéciales de documents cités: ¹¹ "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée) "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée "T" document ultérieur publié postérieurement à la date de dépôt international ou à la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier. "Z" document qui fait partie de la même famille de brevets		
IV. CERTIFICATION		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée 10 JUIN 1992	Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale 15.05.92	
Administration chargée de la recherche internationale OFFICE EUROPEEN DES BREVETS	Signature du fonctionnaire autorisé P. BOSMA 	

III. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS ¹⁴			(SUITE DES RENSEIGNEMENTS INDIQUEES SUR LA DEUXIEME FEUILLE)	
Catégorie ^a		Identification des documents cités, ¹⁶ avec indication, si nécessaire des passages pertinents ¹⁷		No. des revendications visées ¹⁸
A		EP,A,0 342 675 (CHUGAI SEIYAKU KK) 23 Novembre 1989 voir revendications 1,7,11-14; exemple 12 ---		1-12
A		EP,A,0 326 916 (BAYER AG) 9 Août 1989 voir revendications 1,4,8; exemple 7 ---		1-12

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE
RELATIF A LA DEMANDE INTERNATIONALE NO.**

FR 9200319
SA 59131

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche internationale visé ci-dessus.

Lesdits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du

Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets. 10/06/92

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
BE-A-887574	15-06-81	CA-A- 1159831	03-01-84
		CH-A- 650501	31-07-85
		DE-A, C 3106013	09-09-82
		FR-A, B 2499990	20-08-82
		FR-A, B 2507183	10-12-82
		SE-B- 440354	29-07-85
		SE-A- 8100978	13-08-82
		US-A- 4398029	09-08-83

EP-A-0413455	20-02-91	WO-A- 9102526	07-03-91
		JP-A- 3086875	11-04-91

EP-A-0342675	23-11-89	JP-A- 3095177	19-04-91
		US-A- 5051509	24-09-91

EP-A-0326916	09-08-89	DE-A- 3814517	17-08-89
		JP-A- 1226883	11-09-89
