

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 970827 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE
PUBLIC**

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **970827**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
**C07D513/04
C07D513/14
C07D519/00**

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **21.08.1995**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **27.02.1997**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **27.02.1997**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **13.06.2019**

(86) Kansainvälinen hakemus - **21.08.1995 PCT/EP1995/003315**
Internationell ansökan - International
application

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

01.09.1994 DE 4431122

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Bayer Aktiengesellschaft, 51368 Leverkusen, SAKSA, (DE)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Jätsch, Thomas, Germany, SAKSA, (DE)
2 • Hallenbach, Werner, Germany, SAKSA, (DE)
3 • Himmler, Thomas, Germany, SAKSA, (DE)
4 • Bremm, Klaus Dieter, Germany, SAKSA, (DE)
5 • Endermann, Rainer, Wuppertal 1, SAKSA, (DE)
6 • Franz, Pirro, Germany, SAKSA, (DE)
7 • Stegemann, Michael, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)
8 • Wetzstein, Heinz-Georg, Germany, SAKSA, (DE)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Uudet tiatsole 3,2-a/kinoliini - ja -nafthyridiinijohdannaiset

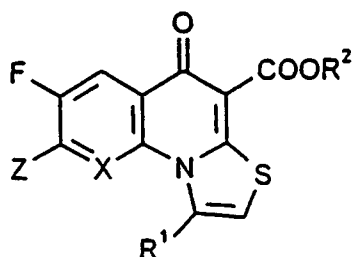
Nya tiazolo/3,2-a/kinolin - och -nafthyridinderivat

Uudet tiatsolo[3,2-a]kinoliini- ja -nafthyridiinijohdannaiset

Esillä oleva keksintö koskee uusia tiatsolo[3,2-a]-kinoliinijohdannaisia, menetelmää niiden valmistamiseksi sekä niitä sisältäviä antibakteerisia aineita.

On jo tullut tunnetuksi, että tiatsolokinoliinikarboksyylihapoilla on antibakteerinen vaikutus. Esimerkkejä tästä löytyy julkaisuista: EP-O 286 089, EP-O 387 877, EP-O 472 826 ja Journal of Medicinal Chemistry 36, 2621 (1993).

Nyt löydettiin yhdisteet, joilla on yleinen kaava (I)



(I)

jossa

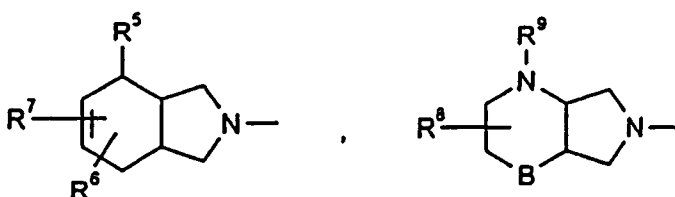
R^1 on vety tai mahdollisesti halogeenilla tai metoksilla substituoitu metyyli,

R^2 on vety, mahdollisesti hydroksilla, metoksilla, aminolla, metyyliaminolla tai dimetyyliaminolla substituoitu alkyyl, jossa on 1 - 4 hiiliatomia tai (5-metyyli-2-okso-1,3-dioksol-4-yyli)metyyli,

X on typpi tai $C-R^4$, jossa

R^4 on vety, halogeeni tai metoksi tai se voi muodostaa yhdessä R^1 :n kanssa sillan, jolla on rakenne $-O-CH_2-$ tai $-S-CH_2-$,

Z merkitsee ryhmiä, joilla on seuraavat rakenteet



joissa

R^5 on vety, hydroksi, $-NR^{10}R^{11}$, hydroksimetyyli, $-\text{CH}_2-NR^{10}R^{11}$,
 karboksyyli, metoksikarbonyyli tai etoksikarbonyyli, jol-
 loin R^{10} on vety, mahdollisesti hydroksilla substituoitu
 C_{1-3} -alkyyli, alkoksikarbonyyli, jossa on 1 - 4 C-atomia
 alkoksiosassa tai C_{1-3} -asyyli, R^{11} on vety tai metyyli,
 R^6 on vety, suoraketjuinen tai haarautunut C_{1-3} -alkyyli tai
 syklopropyyli,

R^7 on vety tai metyyli,

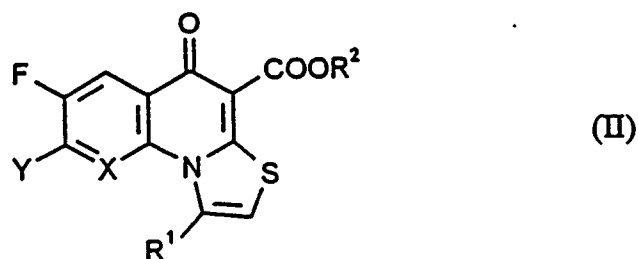
R^8 on vety tai metyyli,

R^9 merkitsee vetyä, metyyliä tai ryhmiä, joilla on seuraa-
 vat rakenteet: $-\text{CH}=\text{CH}-\text{COOR}^{9'}$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOR}^{9'}$, $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{CH}_3$,
 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CN}$, $R^{9'}$ on metyyli tai etyyli,

B on $-\text{CH}_2-$, O tai suora sidos.

Kaavan (I) mukaiset yhdisteet voivat olla rasemaat-
 teina tai enantiomeeripuhtaina yhdisteinä sekä niiden far-
 maseuttisesti käytettävänä hydraatteina ja happoadditio-
 suoloina sekä niiden alkali-, maa-alkali-, hopea- ja gua-
 nidiumsuoloina.

Kaavan (I) mukaisia yhdisteitä saadaan, kun yhdis-
 teiden, joilla on kaava (II)



jossa

R^1 , R^2 ja X merkitsevät samaa kuin edellä ja

Y on fluori tai kloori,

annetaan reagoida yhdisteiden kanssa, joilla on kaava
 (III)

Z-H

(III)

jossa Z merkitsee samaa kuin edellä,

mahdollisesti happoa sitovien aineiden läsnä ollessa.

Keksinnön mukaisilla yhdisteillä on tämän rakennetyypin tunnettuihin edustajiin verrattuna parempi antibakteerinen vaikutus erityisesti grampositiivisella alueella. Ne soveltuvat tämän vuoksi lääketieteessä ja eläinlääketieteessä käytettäväksi vaikuttaviksi aineiksi, jolloin eläinlääketieteeseen on laskettava mukaan myös kalojen hoito bakteeri-infektioiden hoitamiseksi tai ennaltaehkäisemiseksi.

Edullisina pidetään kaavan (I) mukaisia yhdisteitä, joissa

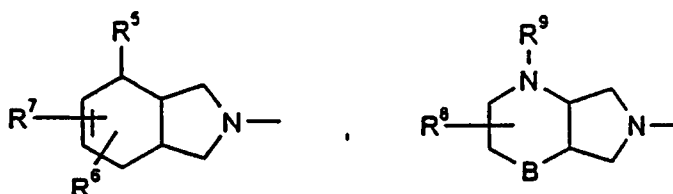
R^1 on vety tai metyyli,

R^2 on vety, mahdollisesti hydroksilla, metoksilla, aminolla, metyyliaminolla tai dimetyyliaminolla substituoitu alkyyl, jossa on 1-4 hiiliatomia tai (5-metyyli-2-okso-1,3-dioksol-4-yyli)metyyli,

X on tyyppi tai $C-R^4$, jossa

R^4 on vety, halogeeni tai metoksi tai se voi muodostaa yhdessä R^1 :n kanssa sillan, jolla on rakenne $-O-CH_2-$ tai $-S-CH_2-$,

Z merkitsee ryhmiä, joilla on seuraavat rakenteet



joissa

R^5 on vety, hydroksi, $-NR^{10}R^{11}$, hydroksimetyyli, $-CH_2-NR^{10}R^{11}$, jolloin R^{10} on vety, mahdollisesti hydroksilla substituoitu C_{1-2} -alkyyli, alkoksikarbonyyli, jossa on 1 - 4 C-atomia alkoksiosassa tai C_{1-3} -asyyli, R^{11} on vety tai metyyli,

R^6 on vety, suoraketjuinen tai haarautunut C_{1-3} -alkyyli tai syklopropyyli,

R^7 on vety tai metyyli,

R^8 on vety,

R^9 on vety tai metyyli,

B on $-\text{CH}_2-$, O tai suora sidos

ja niiden farmaseuttisesti käytettäviä hydraatteja ja happoadditiosuoloja sekä perustana olevien karboksyylihappojen alkali-, maa-alkali-, hopea- ja guanidiniumsuoloja.

5 Erityisen edullisina pidetään kaavan (I) mukaisia yhdisteitä, joissa

R^1 on metyyli,

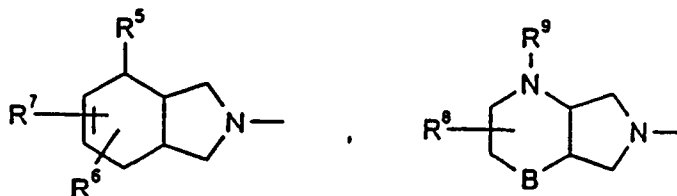
R^2 on vety, metyyli tai etyyli,

X on tyyppi tai $\text{C}-\text{R}^4$, jossa

10 R^4 on vety, kloori, fluori tai metoksi tai se voi muodostaa yhdessä R^1 :n kanssa sillan, jolla on rakenne $-\text{O}-\text{CH}_2-$ tai $-\text{S}-\text{CH}_2-$,

Z merkitsee ryhmiä, joilla on seuraavat rakenteet

15



joissa

20 R^5 on vety, hydroksi, $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, hydroksimetyyli, $-\text{CH}_2-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, jolloin R^{10} on vety, metyyli, alkoksikarbonyyli, jossa on 1 - 4 C-atomia alkoksiosassa tai C_{1-3} -asyyli, R^{11} on vety tai metyyli,

R^6 on vety, suoraketjuinen tai haarautunut C_{1-3} -alkyyli tai syklopropyyli,

25 R^7 on vety tai metyyli,

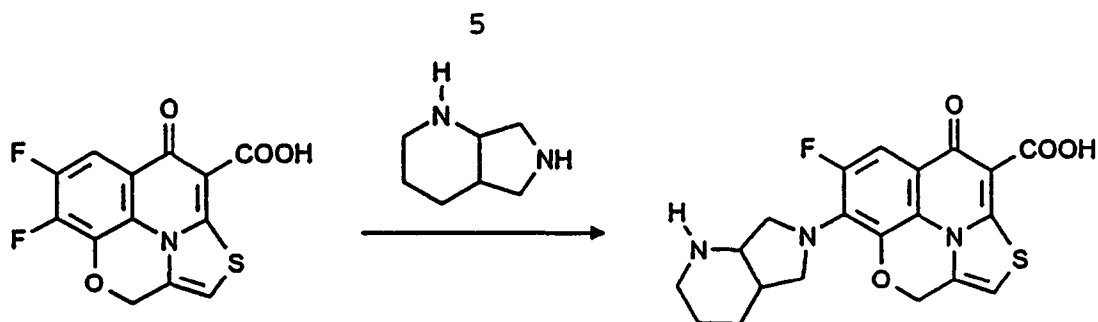
R^8 on vety,

R^9 on vety tai metyyli,

B on $-\text{CH}_2-$, O tai suora sidos

30 ja niiden farmaseuttisesti käytettäviä hydraatteja ja happoadditiosuoloja sekä perustana olevien karboksyylihappojen alkali-, maa-alkali-, hopea- ja guanidiniumsuoloja.

Jos kaavan (I) mukaisten yhdisteiden valmistukseen käytetään esimerkiksi 7,8-difluori-5-okso-9,1-(epoksimetano)-5H-tiatsolo[3,2-a]kinoliini-4-karboksyylihappoa ja 2,8-diatsabisyklo[4,3,0]nonaania, niin reaktionkulku voidaan ilmaista seuraavalla kaaviolla:



Lähtöyhdisteinä käytetyt kaavan (II) mukaiset yhdisteet ovat tunnettuja tai niitä voidaan valmistaa tunnettujen menetelmien mukaisesti. Niitä voidaan käyttää mahdollisesti rasemaatteina, enantiomeereinä tai puhtaina diastereomeereinä.

Esimerkkeinä mainittakoon:

7,8-difluori-5-okso-5H-tiatsolo[3,2-a]kinoliini-4-karboksylihappo,

7,8-difluori-1-metyyli-5-okso-5H-tiatsolo[3,2-a]kinoliini-4-karboksylihappo,

7,8,9-trifluori-1-metyyli-5-okso-5H-tiatsolo[3,2-a]kinoliini-4-karboksylihappo,

7,8-difluori-5-okso-9,1-(epoksimetano)-5H-tiatsolo[3,2-a]kinoliini-4-karboksylihappo,

7,8-difluori-5-okso-9,1-(epitiometano)-5H-tiatsolo[3,2-a]kinoliini-4-karboksylihappo,

7,8-difluori-5-okso-9,1-(epoksimetano)-5H-tiatsolo[3,2-a]kinoliini-4-karboksylihappoetyyliesteri,

7,8-difluori-5-okso-9,1-(epitiometano)-5H-tiatsolo[3,2-a]kinoliini-4-karboksylihappoetyyliesteri.

Lähtöyhdisteinä käytetyt kaavan (III) mukaiset amiinit ovat tunnettuja. Kiraalisia amiineja voidaan käyttää sekä rasemaatteina että myös enantiomeeri- tai diastereomeeripuhtaina yhdisteinä.

Esimerkkeinä mainittakoon:

2,7-diatsabisyklo[3,3,0]oktaani

2-metyyli-2,7diatsabisyklo[3,3,0]oktaani

2,8-diatsabisyklo[4,3,0]nonaani

2-metyyli-2,8-diatsabisyklo[4,3,0]nonaani

2-oksa-5,8-diatsabisyklo[4,3,0]nonaani

- 5-metyyli-2-oksa-5,8-diatsabisyklo[4,3,0]nonaani
 2-amino-8-atsabisyklo[4,3,0]non-3-eeni
 2-metyyliamino-8-atsabisyklo[4,3,0]non-3-eeni
 4-metyyli-2-metyyliamino-8-atsabisyklo[4,3,0]non-3-eeni
 5 5-metyyli-2-metyyliamino-8-atsabisyklo[4,3,0]non-3-eeni
 2-dimetyyliamino-8-atsabisyklo[4,3,0]non-3-eeni
 2-etyyliamino-8-atsabisyklo[4,3,0]non-3-eeni
 2-metyyliaminometyyli-8-atsabisyklo[4,3,0]non-3-eeni
 2-hydroksi-8-atsabisyklo[4,3,0]non-3-eeni
 10 5-isopropyyli-2-metyyliamino-8-atsabisyklo[4,3,0]non-3-
 eeni
 2-amino-5-isopropyyli-8-atsabisyklo[4,3,0]non-3-eeni
 2-amino-5-metyyli-8-atsabisyklo[4,3,0]non-3-eeni
 2-hydroksimetyyli-8-atsabisyklo[4,3,0]non-3-eeni
 15 2-amino-5-syklopropyyli-8-atsabisyklo[4,3,0]non-3-eeni.

Kaavan (II) mukaisten yhdisteiden reaktio kaavan (III) mukaisten yhdisteiden kanssa, jolloin kaavan (III) mukaisia yhdisteitä voidaan käyttää myös niiden suoloina, kuten esim. hydroklorideina, suoritetaan edullisesti laimennusaineessa, kuten dimetyylisulfoksidissa, N,N-dimetyylliformamidissa, N-metyyllipyrrolidonissa, heksametyyllifosforihappotrisamidissa, sulfolaanissa, asetonitriilissä, vedessä, alkoholissa, kuten metanolissa, etanolissa, n-propanolissa, isopropanolissa, glykolimonometyylieetterissä tai pyridiinissä. Samoin voidaan käyttää näiden laimennusaineiden seoksia.

Happoa sitovina aineina voidaan käyttää kaikkia tavanomaisia epäorgaanisia ja orgaanisia happoa sitovia aineita. Näihin kuuluvat edullisesti alkalihydroksidit, alkalikarbonaatit, orgaaniset amiinit ja amidiinit. Erit-täin sopivina mainittakoon yksittäin: trietyyliamiini, 1,4-diatsabisyklo[2,2,2]oktaani (DABCO), 1,8-diatsabisyklo[5,4,0]undek-7-eeni (DBU) tai ylimäärä amiinia (III).

Reaktiolämpötilat voivat vaihdella suuresti. Yleensä työskennellään noin 20 °C:n ja 200 °C:n, edullisesti 80 °C:n ja 180 °C:n välisessä lämpötilassa.

Reaktio voidaan suorittaa normaalipaineessa mutta myös kohotetussa paineessa. Yleensä työskennellään 1 - 100 baarin välisessä paineessa, edullisesti 1 - 10 baarin paineessa.

5 Keksinnön mukaista menetelmää suoritettaessa käytetään 1 moolia kaavan (II) mukaista yhdistettä kohti 1 - 15 moolia, edullisesti 1 - 6 moolia kaavan (III) mukaista yhdistettä.

10 Vapaat aminoryhmät voidaan suojata reaktion aikana sopivalla aminosuojaryhmällä, esimerkiksi tert.-butoksikarbonyyliryhmällä ja reaktion päätyttyä ne voidaan jälleen vapauttaa käsittelemällä sopivalla hapolla, kuten kloorivetyhapolla tai trifluorietikkahapolla (katso Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, osa E4, sivu 144 (1983); J. F. W. Mc Omie Protective Groups in Organic Chemistry (1973), sivu 43).

20 Keksinnön mukaisia estereitä saadaan antamalla perustana olevan, mahdollisesti N-atomissa suojaryhmällä, kuten tert.-butoksikarbonyyliryhmällä suojatun karboksyylihapon alkalisuolan reagoida sopivien halogeenialkyylijohdannaisten kanssa liuottimessa, kuten dimetyyliformamidissa, dimetyyliasetamidissa, N-metyylipyrrolidonissa, dimetyylisulfoksidissa tai tetrametyyliureassa noin 0 °C:n ja 100 °C:n, edullisesti 0 °C:n ja 50 °C:n välisessä lämpötilassa.

25 Keksinnön mukaisten yhdisteiden happoadditiosuolojen valmistus tapahtuu tavanomaisella tavalla esimerkiksi liuottamalla betaiini riittävään määrään vesipitoista happoa ja saostamalla suola veteen sekoittuvalla orgaanisella liuottimella, kuten metanolilla, etanolilla, asetonilla, asetonitriilillä. Ekvivalenttiset määrät betaiinia ja happoa voidaan myös kuumentaa vedessä tai alkoholissa, kuten glykolimonoetyylieetterissä ja tämän jälkeen voidaan haihduttaa kuiviin tai saostunut suola voidaan imusuodattaa.

30 Farmaseuttisesti käytettävillä suoloilla tarkoitetaan esi-

35

merkiksi suolahapon, rikkihapon, etikkahapon, glykoliha-
 pon, maitohapon, meripihkahapon, sitruunahapon, viiniha-
 pon, metaanisulfonihapon, 4-tolueenisulfonihapon, galaktu-
 ronihapon, glukonihapon, embonihapon, glutamiinihapon tai
 5 asparagiinihapon suoloja. Edelleen keksinnön mukaiset yh-
 disteet voidaan sitoa happamiin tai emäksisiin ioninvaih-
 timiin.

Keksinnön mukaisten karboksyylihappojen alkali- tai
 maa-alkalisuoloja valmistetaan esimerkiksi liuottamalla
 10 betaiini alimäärään alkali- tai maa-alkalilipeätä, suodat-
 tamalla liukenematon betaiini pois ja haihduttamalla suo-
 dos kuiviin. Farmaseuttisesti tarkoitukseen soveltuvia
 ovat natrium-, kalium- tai kalsiumsuolat. Antamalla alka-
 li- tai maa-alkalisuolan reagoida sopivan hopeasuolan,
 15 kuten hopeanitraatin kanssa, saadaan vastaavia hopeasuolo-
 ja.

Keksinnön mukaisten yhdisteiden antibioottinen vai-
 kutus on hyvä, toksisuuden ollessa samanaikaisesti vähäis-
 tä. Niillä on laaja antibakteerinen vaikutusspektri, joka
 20 käsittää grampositiiviset ja gramnegatiiviset bakteerit,
 erityisesti myös sellaiset bakteerit, jotka ovat resis-
 tenttejä eri antibiooteille, kuten esim. penisilliineille,
 kefalosporiineille, aminoglykosideille, sulfonamideille ja
 tetrasykliineille.

Nämä arvokkaat ominaisuudet tekevät mahdolliseksi
 niiden käytön kemoterapeuttisina vaikuttavina aineina lää-
 ketieteessä ja eläinlääketieteessä sekä epäorgaanisten ja
 orgaanisten materiaalien, erityisesti kaikenlaisten orgaa-
 nisten materiaalien, esim. polymeerien, voiteluaineiden,
 30 värien, kuitujen, nahan, paperin ja puun sekä elintarvik-
 keiden ja veden säilytyksessä käytettävinä aineina.

Keksinnön mukaiset yhdisteet tehoavat hyvin laajaan
 spektriin mikro-organismeja. Niiden avulla voidaan torjua
 gramnegatiivisia ja grampositiivisia bakteereita ja bak-
 35 teerienkaltaisia mikro-organismeja sekä ehkäistä, hoitaa

ja/tai parantaa näiden taudinaiheuttajien aiheuttamia sairauksia.

Keksinnön mukaisilla yhdisteillä on voimistunut vaikutus lepotilassa oleviin ja resistentteihin bakteereihin. Lepotilassa oleviin bakteereihin, siis bakteereihin, joiden kohdalla ei voida osoittaa mitään havaittavaa kasvua, yhdisteet tehoavat vastaavien aineiden konsentraatioita alhaisempina konsentraatioina. Tämä ei koske ainoastaan käytettävää määrää, vaan myös sitä nopeutta, jolla bakteerit kuolevat. Tällaisia tuloksia voitiin havaita grampositiivisten ja gramnegatiivisten bakteerien kohdalla, erityisesti kun kyseessä olivat *Staphylococcus aureus*, *Micrococcus luteus* ja *Enterococcus faecalis*.

Myös bakteereihin, joita pidetään verrattaviin aineisiin nähden vähemmän herkkinä, erityisesti resistentteihin *Staphylococcus aureus*- ja *Enterococcus faecalis*-bakteereihin nähden keksinnön mukaiset yhdisteet osoittavat yllättävää vaikutuksen kohoamista.

Keksinnön mukaiset yhdisteet tehoavat erityisen hyvin bakteereihin ja bakteerien kaltaisiin mikro-organismeihin. Ne soveltuvat tämän vuoksi erityisen hyvin näiden taudinaiheuttajien aiheuttamien paikallisten ja systeemisten infektioiden ennaltaehkäisyyn ja kemoterapiaan lääketieteessä ja eläinlääketieteessä.

Yhdisteet soveltuvat edelleen alkueläinten ja matojen torjuntaan.

Keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan käyttää erilaisina farmaseuttisina valmisteina. Edullisina pidettyinä farmaseuttisina valmisteina mainittakoon tabletit, lääkerakeet, kapselit, pillerit, rakeet, peräpuikot, injektio-liuokset ja suun kautta annettavat liuokset, suspensiot ja emulsiot, edelleen tahnat, salvat, geelit, emulsiovoiteet, lotionit, jauheet ja sprayt.

Vaikuttavat aineet soveltuvat edullisesti sellaisten bakteerien aiheuttamien sairauksien hoitoon, joita ta-

vataan eläintenkasvatuksessa ja karjanhoidossa hyöty-, siitos-, eläintarha-, laboratorio, koe- ja lemmikkieläimillä, toksisuuden lämmينverisiä kohtaan ollessa suotuisa. Ne tehoavat tällöin kaikkiin tai yksittäisiin kehitysvaiheisiin sekä resistentteihin ja normaaliherkkiin kantoihin. Bakteeri-infektioiden hoidolla on tarkoitus vähentää sairauksia, kuolemantapauksia ja suorituskyvyn alenemista (esim. lihan, maidon, villan, nahan, munien, hunajan jne. tuotannossa), joten vaikuttavien aineiden käyttö mahdollistaa taloudellisemman ja yksinkertaisemman eläintenkasvatuksen.

Hyöty- ja siitoseläimiin kuuluvat nisäkkäät, kuten esim. naudat, hevoset, lampaat, siat, vuohet, kamelit, vesipuhvelit, aasit, kaniinit, kuusipeurat, porot, turkiseläimet, kuten esim. nertsit, chincilla, pesukarhu, lintu, kuten esim. kanat, hanhet, kalkkunat, ankat, kyyhkyset sekä kotona ja eläintarhassa pidettävät lintulajit. Edelleen näihin kuuluvat hyöty- ja akvaariokalat.

Laboratorio- ja koe-eläimiin kuuluvat hiiret, rotat, marsut, kultahamsterit, koirat ja kissat.

Lemmikkieläimiin kuuluvat koirat ja kissat.

Yleensä on osoittautunut edulliseksi antaa noin 0,5 - noin 50 mg, edullisesti 1 - 20 mg vaikuttavaa ainetta/painokilo/päivä tehokkaiden tulosten saavuttamiseksi.

Vaikuttavat aineet voidaan antaa eläimille myös yhdessä rehun tai juomaveden kanssa.

Rehut ja ravintoaineet sisältävät 0,01 - 100 ppm, edullisesti 0,5 - 50 ppm vaikuttavaa ainetta yhdistelmänä sopivan syötäväksi kelpaavan aineen kanssa.

Tällaista rehua ja ravintoainetta voidaan käyttää sekä parantamiseen että myös ennalta ehkäisevästi.

Tällaisen rehun tai ravintoaineen valmistus tapahtuu sekoittamalla tavanomaisia rehun aineosia konsentraattiin tai esiseokseen, joka sisältää 0,5 - 30 %, edullisesti 1 - 20 % vaikuttavaa ainetta seoksena jonkin syötäväksi

5 kelpaavan orgaanisen tai epäorgaanisen kantaja-aineen kanssa. Syötäväksi kelpaavia kantaja-aineita ovat esimerkiksi maissijauhot tai maissi- ja soiijapapujauhot tai mineraalisuolat, jotka sisältävät edullisesti pienen määrän syötäväksi kelpaavaa pölynestoöljyä, esim. maissiöljyä tai soiijaöljyä. Tällöin saatu esiseos voidaan sitten lisätä täysrehuun ennen eläinten ruokintaa.

10 Keksinnön mukaisten yhdisteiden pienimmät estävät konsentraatiot (MHK) määritettiin laimennossarjamenetelmällä iso-sensitesti-agarilla (oksoidi). Jokaista testiainetta kohti valmistettiin useita agarlevyjä, jotka sisälsivät kulloinkin kaksinkertaisena laimennoksena pieneneviä vaikuttavan aineen konsentraatioita. Agarlevyt ympätettiin Multipoint-inokulaattorilla (Denley). Ympäykseen käytettiin taudinaiheuttajien yli yön seisseitä viljelmiä, jotka oli tätä ennen laimennettu siten, että jokainen ympäyskohta sisälsi noin 10^4 kasvupesäkkeitä muodostavaa osasta. Ympättyjä agarlevyjä inkuboitiin 37 °C:ssa, ja bakteerien kasvu luettiin noin 20 tunnin kuluttua. Pienimmän estävän konsentraation arvo ($\mu\text{g/ml}$) ilmoittaa alhaisimman vaikutusainekonsentraation, jossa ei paljain silmin ollut havaittavissa minkäänlaista bakteerien kasvua.

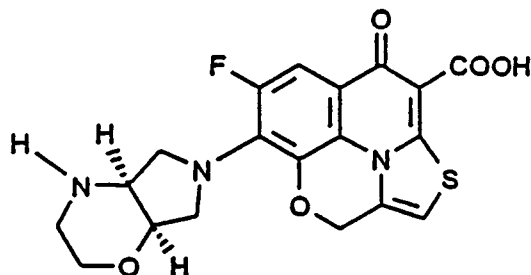
25 Seuraavassa taulukossa on esitetty joidenkin keksinnön mukaisten yhdisteiden pienimmän estävän konsentraation arvot.

Taulukko
Pienimmän estävän konsentraation arvot

	Laji	Kanta	Esimerkki nro			
			2	3	4	5
5						
	E. coli	Neumann	≤0,015	≤0,015	≤0,015	≤0,015
		ATCC 25922	≤0,015	≤0,015	≤0,015	≤0,015
10	Klebsiella	8085	≤0,015	≤0,015	≤0,015	≤0,015
	pneumoniae	63	≤0,015	≤0,015	≤0,015	≤0,015
	Providencia sp.	12012	≤0,015	≤0,015	≤0,015	≤0,015
15	Micrococcus	9341	0,125	≤0,015	≤0,015	≤0,015
	luteus					
	Staphylococcus	ICB 25701	0,5	0,06	0,06	0,06
	aureus	ATCC 29213	≤0,015	≤0,015	≤0,015	≤0,015
20		133	≤0,015	≤0,015	≤0,015	≤0,0-
			15			
		ICB 25768	32	0,5	0,25	0,5
25	Enterococcus	27101	0,03	≤0,015	≤0,015	≤0,015
	faecalis	9790	0,03	≤0,015	≤0,015	≤0,015

Vaikuttavien aineiden valmistus

Esimerkki 1



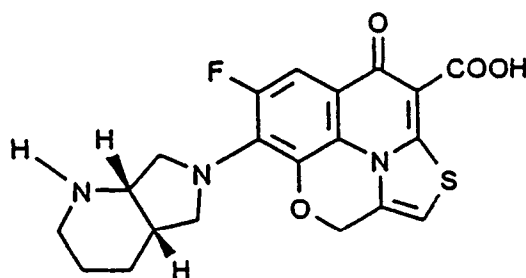
7-fluori-8-[(1R,6S)-2-oksa-5,8-diatsabisyklo-
[4,3,0]nonan-8-yyli]-5-okso-9,1-(epoksimetano)-5H-tiatso-
lo[3,2-a]kinoliini-4-karboksyylihappo

100 mg (0,323 mmol) 7,8-difluori-5-okso-9,1-(epok-
simetano)-5H-tiatso[3,2-a]kinoliini-4-karboksyylihappoa
lämmitetään yhdessä 62 mg:n kanssa (0,48 mmol) (1R,6S)-2-
oksa-5,8-diatsabisyklo[4,3,0]nonaania 3 ml:ssa dimetyyli-
sulfoksidia 2 tunnin ajan argonatmosfäärissä 100 °C:ssa.
Seos haihdutetaan korkeavakuumissa, jäännös kiteytetään
uudelleen etanolista ja kuivataan.

Saanto: 113 mg (84 % teoreettisesta määrästä)

Sulamispiste: > 300 °C.

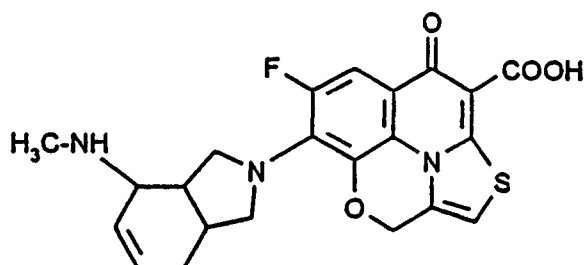
Esimerkki 2



8-[(1S,6S)-2,8-diatsabisyklo[4,3,0]nonan-8-yyli]-7-
fluori-5-okso-9,1-(epoksimetano)-5H-tiatso[3,2-a]kino-
liini-4-karboksyylihappo

Otsikon mukainen yhdiste saadaan vastaavasti, kuten
esimerkissä 1 antamalla reagoida (1S,6S)-2,8-diatsabisyk-
lo[4,3,0]nonaanin kanssa.

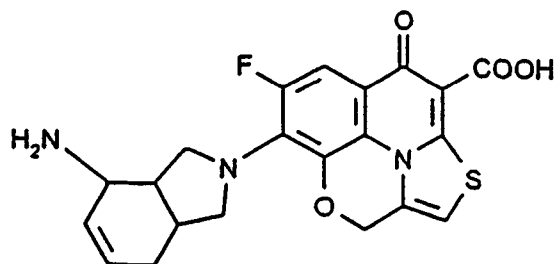
Sulamispiste: 270 - 278 °C (hajoten).

Esimerkki 3

7-fluori-8-(2-metyyliamino-8-atsabisyklo[4,3,0]non-3-en-8-yyli)-5-okso-9,1-(epoksimetano)-5H-tiatsolo[3,2-a]-kinoliini-4-karboksyylihappo

Otsikon mukainen yhdiste saadaan vastaavasti, kuten esimerkissä 1 antamalla reagoida 2-metyyliamino-8-atsabisyklo[4,3,0]non-3-eenin kanssa.

Sulamispiste: 260 - 273 °C.

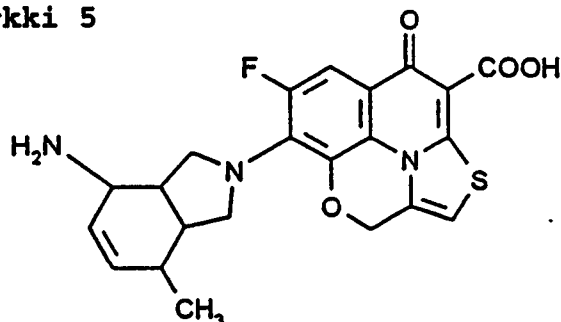
Esimerkki 4

8-(2-amino-8-atsabisyklo[4,3,0]non-3-en-8-yyli)-7-fluori-5-okso-9,1-(epoksimetano)-5H-tiatsolo[3,2-a]kinoliini-4-karboksyylihappo

100 mg (0,323 mmol) 7,8-difluori-5-okso-9,1-(epoksimetano)-5H-tiatsolo[3,2-a]kinoliini-4-karboksyylihappoa lämmitetään yhdessä 67 mg:n kanssa (0,48 mmol) 2-amino-8-atsabisyklo[4,3,0]non-3-eeniä 3 ml:ssa dimetyylisulfoksidia neljän tunnin ajan argonatmosfäärissä 80 °C:ssa. Seos haihdutetaan korkeavakuudessa, jäännös kiteytetään uudelleen etanolista ja kuivataan.

Saanto: 127 mg (92 % teoreettisesta määrästä)

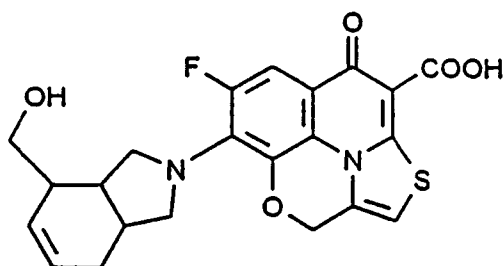
Sulamispiste: 280 °C (hajoten).

Esimerkki 5

8-(2-amino-5-metyyli-8-atsabisyklo[4,3,0]non-3-en-8-yyli)-7-fluori-5-okso-9,1-(epoksimetano)-5H-tiatsolo-
[3,2-a]kinoliini-4-karboksyylihappo

Otsikon mukainen yhdiste saadaan vastaavasti, kuten esimerkissä 4 antamalla reagoida 2-amino-5-metyyli-8-atsabisyklo[4,3,0]non-3-eenin kanssa.

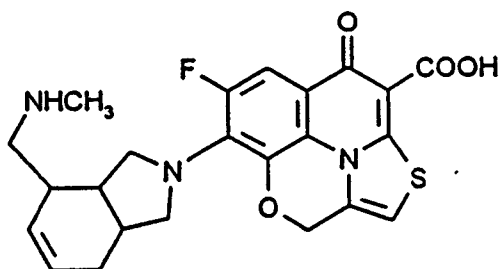
Sulamispiste: 240 - 250 °C.

Esimerkki 6

7-fluori-8-(2-hydroksimetyyli-8-atsabisyklo[4,3,0]non-3-en-8-yyli)-5-okso-9,1-(epoksimetano)-5H-tiatsolo-
[3,2-a]kinoliini-4-karboksyylihappo

Otsikon mukainen yhdiste saadaan vastaavasti, kuten esimerkissä 1 antamalla reagoida 2-hydroksimetyyli-8-atsabisyklo[4,3,0]non-3-eenin kanssa.

Sulamispiste: 290 - 293 °C.

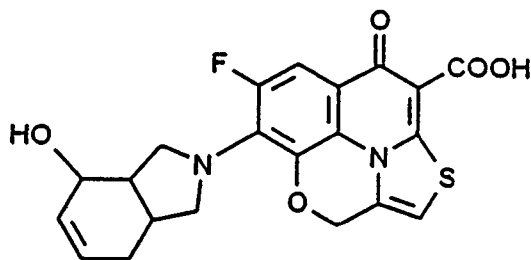
Esimerkki 7

7-fluori-8-(2-metyyliaminometyyli-8-atsabisyklo[4,3,0]non-3-en-8-yyli)-5-okso-9,1-(epoksimetano)-5H-tiatsolo[3,2-a]kinoliini-4-karboksyylihappo

Otsikon mukainen yhdiste saadaan vastaavasti, kuten esimerkissä 1 antamalla reagoida 2-metyyliaminometyyli-8-atsabisyklo[4,3,0]non-3-eenin kanssa.

Sulamispiste: 215 - 218 °C.

Esimerkki 8



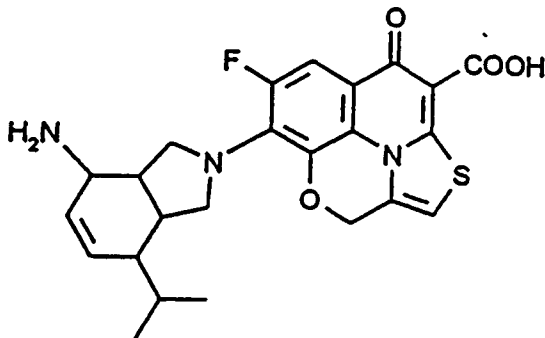
7-fluori-8-(2-hydroksi-8-atsabisyklo[4,3,0]non-3-en-8-yyli)-5-okso-9,1-(epoksimetano)-5H-tiatsolo[3,2-a]kinoliini-4-karboksyylihappo

100 mg (0,323 mmol) 7,8-difluori-5-okso-9,1-(epoksimetano)-5H-tiatsolo[3,2-a]kinoliini-4-karboksyylihappoa lämmitetään yhdessä 90 mg:n kanssa (0,65 mmol) 2-hydroksi-8-atsabisyklo[4,3,0]non-3-eeniä 3 ml:ssa dimetyylisulfoksidia kuuden tunnin ajan argonatmosfäärissä 120 °C:ssa. Seos haihdutetaan korkeavakuuissa, jäännös kiteytetään uudelleen etanolista ja kuivataan.

Saanto: 23 mg (17 % teoreettisesta määrästä)

Sulamispiste: > 300 °C.

Esimerkki 9

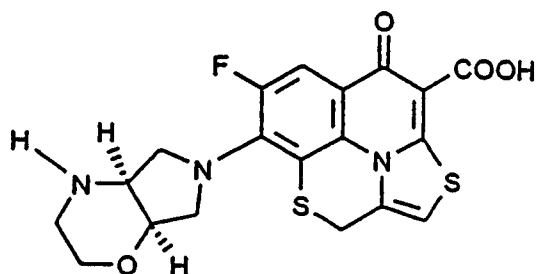


8-(2-amino-5-isopropyyli-8-atsabisyklo[4,3,0]non-4-en-8-yyli)-7-fluori-5-okso-9,1-(epoksimetano)-5H-tiatsolo[3,2-a]kinoliini-4-karboksyylihappo

Otsikon mukainen yhdiste saadaan vastaavasti, kuten
esimerkissä 4 antamalla reagoida 2-amino-5-isopropyyli-8-
atsabisyklo[4,3,0]non-4-eenin kanssa.

Sulamispiste: 265 °C (hajoten).

Esimerkki 10



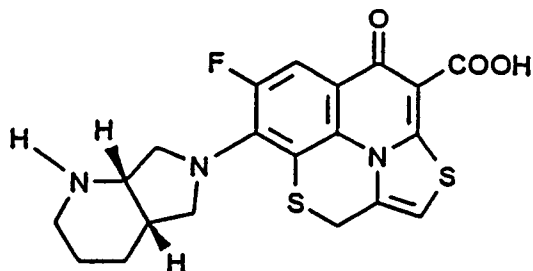
7-fluori-8-((1R,6S)-2-oksa-5,8-diatsabisyklo[4,3,0]nonan-8-yyli)-5-okso-9,1-(epitiometano)-5H-tiatsolo[3,2-a]kinoliini-4-karboksyylihappo

100 mg (0,307 mmol) 7,8-difluori-5-okso-9,1-(epitiometano)-5H-tiatsolo[3,2-a]kinoliini-4-karboksyylihappoa lämmitetään yhdessä 59 mg:n kanssa (0,46 mmol) (1R,6S)-2-oksa-5,8-diatsabisyklo[4,3,0]nonaania 3 ml:ssa dimetyyli-sulfoksidia kolmen tunnin ajan argonatmosfäärissä 1-20 °C:ssa. Seos haihdutetaan korkeavakuumissa, jäännös kiteytetään uudelleen etanolista ja kuivataan.

Saanto: 98 mg (74 % teoreettisesta määrästä)

Sulamispiste: 235 - 238 °C (hajoten)

Esimerkki 11

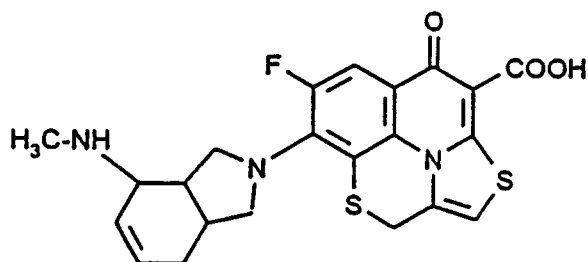


8-((1S,6S)-2,8-diatsabisyklo[4,3,0]nonan-8-yyli)-7-fluori-5-okso-9,1-(epitiometano)-5H-tiatsolo[3,2-a]kinoliini-4-karboksyylihappo

Otsikon mukainen yhdiste saadaan vastaavasti, kuten esimerkissä 10 antamalla reagoida (1S,6S)-2,8-diatsabisyklo[4,3,0]nonaanin kanssa.

Sulamispiste: 242 - 244 °C (hajoten).

Esimerkki 12

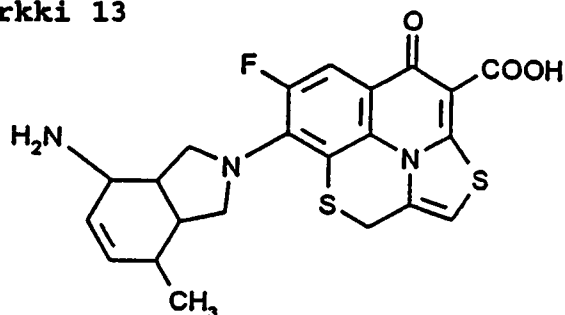


7-fluori-8-(2-metyyliamino-8-atsabisyklo[4,3,0]non-3-en-8-yyli)-5-okso-9,1-(epitiometano)-5H-tiatsolo[3,2-a]kinoliini-4-karboksyylihappo

Otsikon mukainen yhdiste saadaan vastaavasti, kuten esimerkissä 10 antamalla reagoida 2-metyyliamino-8-atsabisyklo[4,3,0]non-3-eenin kanssa.

Sulamispiste: > 300 °C.

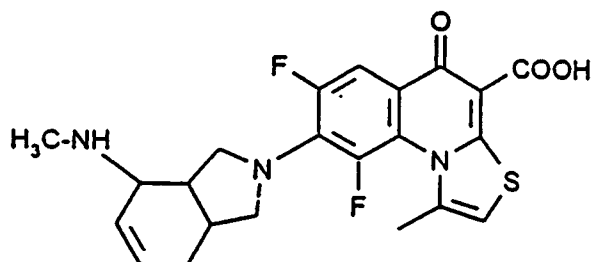
Esimerkki 13



8-(2-amino-5-metyyli-8-atsabisyklo[4,3,0]non-3-en-8-yyli)-7-fluori-5-okso-9,1-(epitiometano)-5H-tiatsolo[3,2-a]kinoliini-4-karboksyylihappo

Otsikon mukainen yhdiste saadaan vastaavasti, kuten esimerkissä 10 antamalla reagoida 2-amino-5-metyyli-8-atsabisyklo[4,3,0]non-3-eenin kanssa.

Sulamispiste: 148 - 152 °C (hajoten).

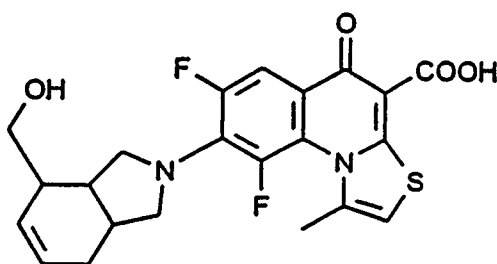
Esimerkki 14

7,9-difluori-1-metyyli-8-(2-metyyliamino-8-atsabi-
syklo[4,3,0]non-3-en-8-yyli)-5-okso-5H-tiatsolo[3,2-a]ki-
noliini-4-karboksylihappo

100 mg (0,318 mmol) 7,8,9-trifluori-1-metyyli-5-
okso-5H-tiatsolo[3,2-a]kinoliini-4-karboksylihappoa läm-
mitetään yhdessä 97 mg:n kanssa (0,64 mmol) 2-metyyliami-
no-8-atsabisyklo[4,3,0]non-3-eeniä 3 ml:ssa dimetyylisul-
foksidia kahden tunnin ajan argonatmosfäärissä 80 °C:ssa.
Seos haihdutetaan korkeavakuumissa, jäännös kiteytetään
uudelleen etanolista ja kuivataan.

Saanto: 107 mg (76 % teoreettisesta määrästä)

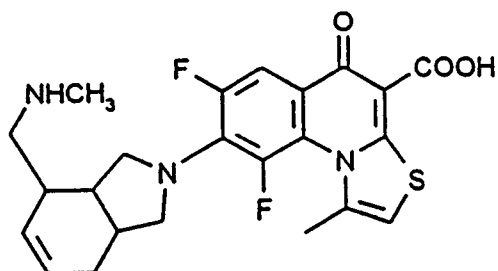
Sulamispiste: > 300 °C.

Esimerkki 15

7,9-difluori-8-(2-hydroksimetyyli-8-atsabisyklo-
[4,3,0]non-3-en-8-yyli)-1-metyyli-5-okso-5H-tiatsolo[3,2-
a]kinoliini-4-karboksylihappo

Otsikon mukainen yhdiste saadaan vastaavasti, kuten
esimerkissä 14 antamalla reagoida 2-hydroksimetyyli-8-at-
sabisyklo[4,3,0]non-3-eenin kanssa.

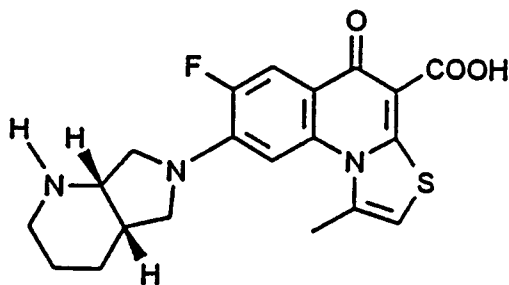
Sulamispiste: 220 - 221 °C.

Esimerkki 16

7,9-difluori-1-metyyli-8-(2-metyyliaminometyyli-8-
atsabisyklo[4,3,0]non-3-en-8-yyli)-5-okso-5H-tiatsolo[3,2-
a]kinoliini-4-karboksyylihappo

Otsikon mukainen yhdiste saadaan vastaavasti, kuten
esimerkissä 14 antamalla reagoida 2-metyyliaminometyyli-8-
atsabisyklo[4,3,0]non-3-eenin kanssa.

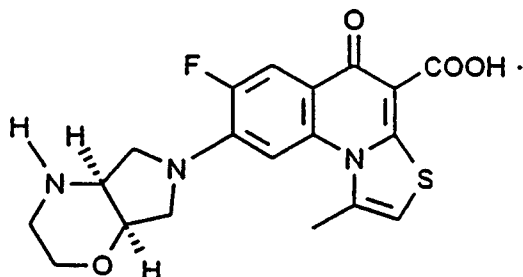
Sulamispiste: 270 - 273 °C (hajoten).

Esimerkki 17

8-((1S,6S)-2,8-diatsabisyklo[4,3,0]nonan-8-yyli)-7-
fluori-1-metyyli-5-okso-5H-tiatsolo[3,2-a]kinoliini-4-kar-
boksyylihappo

Otsikon mukainen yhdiste saadaan vastaavasti, kuten
esimerkissä 14 antamalla 7,8-difluori-1-metyyli-5-okso-5H-
tiatsolo[3,2-a]kinoliini-4-karboksyylihapon reagoida
(1S,6S)-2,8-diatsabisyklo[4,3,0]nonaanin kanssa.

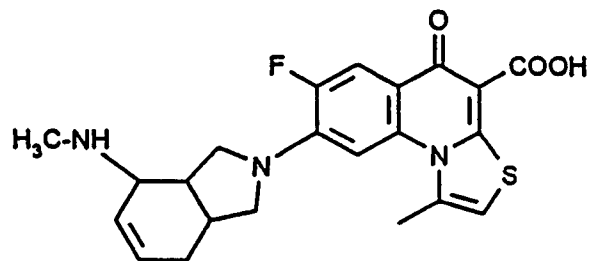
Sulamispiste: 288 - 290 °C (hajoten).

Esimerkki 18

7-fluori-1-metyyli-8-((1R,6S)-2-oksa-5,8-diatsabisyklo[4,3,0]nonan-8-yyli)-5-okso-5H-tiatsolo[3,2-a]kinoliini-4-karboksyylihappo

Otsikon mukainen yhdiste saadaan vastaavasti, kuten
 5 esimerkissä 14 antamalla 7,8-difluori-1-metyyli-5-okso-5H-tiatsolo[3,2-a]kinoliini-4-karboksyylihapon reagoida (1R,6S)-2-oksa-5,8-diatsabisyklo[4,3,0]nonaanin kanssa.
 Sulamispiste: > 300 °C.

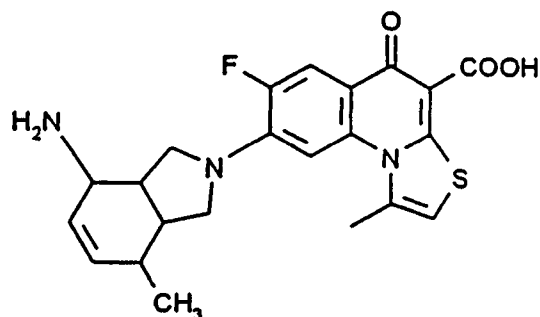
Esimerkki 19



7-fluori-1-metyyli-8-(2-metyyliamino-8-atsabisyklo[4,3,0]non-3-en-8-yyli)-5-okso-5H-tiatsolo[3,2-a]kinoliini-4-karboksyylihappo

Otsikon mukainen yhdiste saadaan vastaavasti, kuten
 20 esimerkissä 14 antamalla 7,8-difluori-1-metyyli-5-okso-5H-tiatsolo[3,2-a]kinoliini-4-karboksyylihapon reagoida 2-metyyliamino-8-atsabisyklo[4,3,0]non-3-eenin kanssa.
 Sulamispiste: 270 - 272 °C (hajoten).

Esimerkki 20



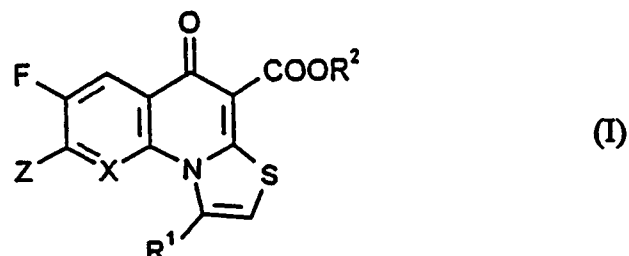
8-(2-amino-5-metyyli-8-atsabisyklo[4,3,0]non-3-en-8-yyli)-7-fluori-1-metyyli-5-okso-5H-tiatsolo[3,2-a]kinoliini-4-karboksyylihappo

- 5 Otsikon mukainen yhdiste saadaan vastaavasti, kuten esimerkissä 14 antamalla 7,8-difluori-1-metyyli-5-okso-5H-tiatsolo[3,2-a]kinoliini-4-karboksyylihapon reagoida 2-amino-5-metyyli-8-atsabisyklo[4,3,0]non-3-eenin kanssa. Sulamispiste: 263 - 268 °C (hajoten).

Patenttivaatimukset

1. Yhdisteet, joilla on yleinen kaava (I)

5



10 jossa

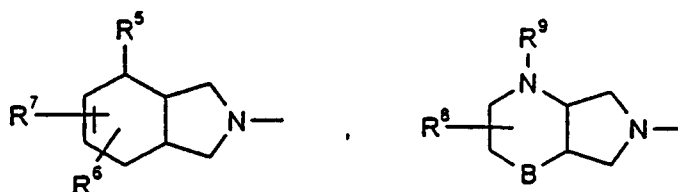
R¹ on vety tai mahdollisesti halogeenilla tai metoksilla substituoitu metyyli,

R² on vety, mahdollisesti hydroksilla, metoksilla, aminolla, metyyliaminolla tai dimetyyliaminolla substituoitu alkyylili, jossa on 1 - 4 hiiliatomia tai (5-metyyli-2-okso-1,3-dioksol-4-yyli)metyyli,

X on typpi tai C-R⁴, jossa R⁴ on vety, halogeeni tai metoksi tai se voi muodostaa yhdessä R¹:n kanssa sillan, jolla on rakenne -O-CH₂- tai -S-CH₂-,

Z merkitsee ryhmiä, joilla on seuraavat rakenteet

25



joissa

R⁵ on vety, hydroksi, -NR¹⁰R¹¹, hydroksimetyyli, -CH₂-NR¹⁰R¹¹, karboksyylili, metoksikarbonyyli tai etoksikarbonyyli, jolloin R¹⁰ on vety, mahdollisesti hydroksilla substituoitu C₁₃-alkyyli, alkoksikarbonyyli, jossa on 1 - 4 C-atomia alkoksiosassa tai C₁₃-asyyli, R¹¹ on vety tai metyyli,

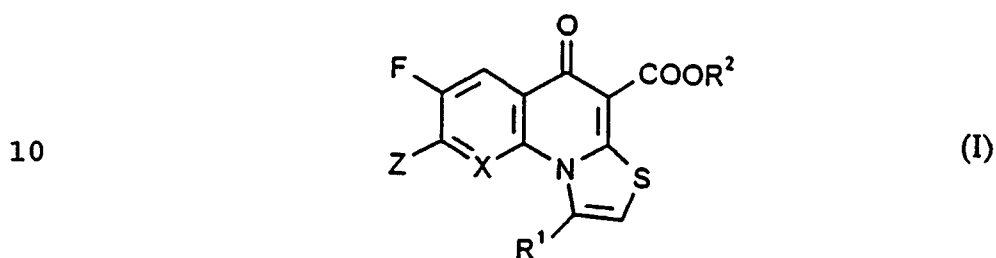
R⁶ on vety, suoraketjuinen tai haarautunut C₁₃-alkyyli tai syklopropyyli,

R⁷ on vety tai metyyli,

R⁸ on vety tai metyyli,

R^9 merkitsee vetyä, metyyliä tai ryhmiä, joilla on seuraavat rakenteet: $-\text{CH}=\text{CH}-\text{COOR}^9$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOR}^9$, $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CN}$, R^9 on metyyli tai etyyli, B on $-\text{CH}_2-$, O tai suora sidos.

5 2. Menetelmä patenttivaatimuksessa 1 määritellyn kaavan (I) mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi



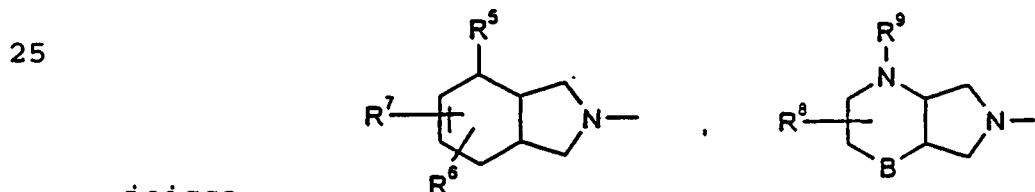
jolloin

15 R^1 on vety tai mahdollisesti halogeenilla tai metoksilla substituoitu metyyli,

R^2 on vety, mahdollisesti hydroksilla, metoksilla, aminolla, metyyliaminolla tai dimetyyliaminolla substituoitu alkyyl, jossa on 1 - 4 hiiliatomia tai (5-metyyli-2-okso-1,3-dioksol-4-yyli)metyyli,

20 X on tyyppi tai $\text{C}-\text{R}^4$, jossa R^4 on vety, halogeeni tai metoksi tai se voi muodostaa yhdessä R^1 :n kanssa sillan, jolla on rakenne $-\text{O}-\text{CH}_2-$ tai $-\text{S}-\text{CH}_2-$,

Z merkitsee ryhmiä, joilla on seuraavat rakenteet



joissa

30 R^5 on vety, hydroksi, $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, hydroksimetyyli, $-\text{CH}_2-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, karboksyyli, metoksikarbonyyli tai etoksikarbonyyli, jolloin R^{10} on vety, mahdollisesti hydroksilla substituoitu C_{1-3} -alkyyli, alkoksikarbonyyli, jossa on 1 - 4 C-atomia alkoksiosassa tai C_{1-3} -asyyli, R^{11} on vety tai metyyli, R^6 on vety, suoraketjuinen tai haarautunut C_{1-3} -alkyyli tai syklopropyyli,

35

R^7 on vety tai metyyli,

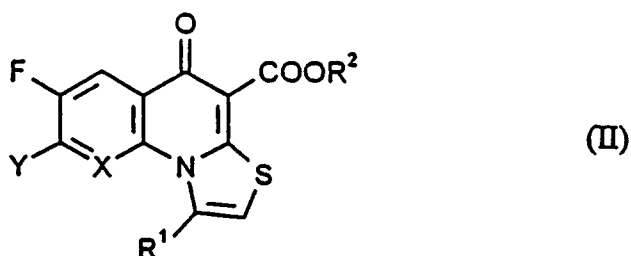
R^8 on vety tai metyyli,

R^9 merkitsee vetyä, metyyliä tai ryhmiä, joilla on seuraavat rakenteet: $-\text{CH}=\text{CH}-\text{COOR}^9$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOR}^9$, $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{CH}_3$,
 5 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CN}$,

R^9 on metyyli tai etyyli,

B on $-\text{CH}_2-$, O tai suora sidos,

t u n n e t t u siitä, että yhdisteiden, joilla on kaava
 (II)



jossa

R^1 , R^2 ja X merkitsevät samaa kuin edellä ja

Y on fluori tai kloori,

annetaan reagoida yhdisteiden kanssa, joilla on kaava
 20 (III)



jossa

25 Z merkitsee samaa kuin edellä,
 mahdollisesti happoa sitovien aineiden läsnä ollessa.

3. Patenttivaatimuksessa 1 määritellyn kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa

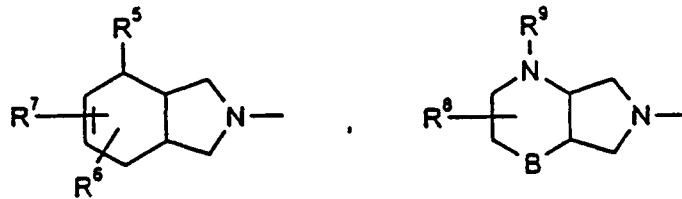
R^1 on vety tai metyyli,

30 R^2 on vety, mahdollisesti hydroksilla, metoksilla, aminolla, metyyliaminolla tai dimetyyliaminolla substituoitu alkyyli, jossa on 1 - 4 hiiliatomia tai (5-metyyli-2-okso-1,3-dioksol-4-yyli)metyyli,

X on typpi tai $\text{C}-\text{R}^4$, jossa

35 R^4 on vety, halogeeni tai metoksi tai se voi muodostaa yhdessä R^1 :n kanssa sillan, jolla on rakenne $-\text{O}-\text{CH}_2-$ tai $-\text{S}-\text{CH}_2-$,

Z merkitsee ryhmiä, joilla on seuraavat rakenteet



5

joissa

- R^5 on vety, hydroksi, $-NR^{10}R^{11}$, hydroksimetyyli, $-CH_2-NR^{10}R^{11}$, jolloin R^{10} on vety, mahdollisesti hydroksilla substituoitu C_{1-2} -alkyyli, alkoksikarbonyyli, jossa on 1 - 4 C-atomia alkoksiosassa tai C_{1-3} -asyyli, R^{11} on vety tai metyyli, R^6 on vety, suoraketjuinen tai haarautunut C_{1-3} -alkyyli tai syklopropyyli, R^7 on vety tai metyyli, R^8 on vety, R^9 on vety tai metyyli, B on $-CH_2-$, O tai suora sidos, ja niiden farmaseuttisesti käytettävät hydraatit ja happo-additiosuolat sekä perustana olevien karboksyylihappojen alkali-, maa-alkali-, hopea- ja guanidiniumsuolat.

20

4. Patenttivaatimuksessa 1 määritellyn kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa

R^1 on metyyli,

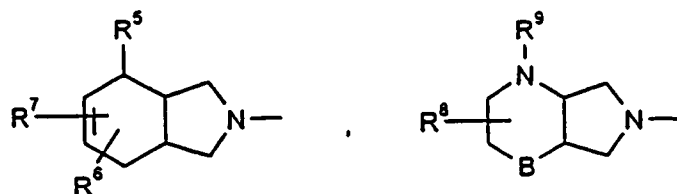
R^2 on vety, metyyli tai etyyli,

X on tyyppi tai $C-R^4$, jossa

25

R^4 on vety, kloori, fluori tai metoksi tai se voi muodostaa yhdessä R^1 :n kanssa sillan, jolla on rakenne $-O-CH_2-$ tai $-S-CH_2-$,

Z merkitsee ryhmiä, joilla on seuraavat rakenteet



30

joissa

- R^5 on vety, hydroksi, $-NR^{10}R^{11}$, hydroksimetyyli, $-CH_2-NR^{10}R^{11}$, jolloin R^{10} on vety, metyyli, alkoksikarbonyyli, jossa on

35

1 - 4 C-atomia alkoksiosassa tai C_{1-3} -asyyli, R^{11} on vety tai metyyli,

R^6 on vety, suoraketjuinen tai haarautunut C_{1-3} -alkyyli tai syklopropyyli,

5 R^7 on vety tai metyyli,

R^8 on vety,

R^9 on vety tai metyyli,

B on $-CH_2-$, O tai suora sidos,

10 ja niiden farmaseuttisesti käytettävät hydraatit ja happo-additiosuolat sekä perustana olevien karboksyylihappojen alkali-, maa-alkali-, hopea- ja guanidiniumsuolat.

5. Lääkeaineet, jotka sisältävät patenttivaatimuksessa 1 määritellyn kaavan (I) mukaisia yhdisteitä.

15 6. Patenttivaatimuksessa 1 määritellyn kaavan (I) mukaisten yhdisteiden käyttö lääkeaineiden valmistamiseksi.

7. Patenttivaatimuksessa 1 määritellyn kaavan (I) mukaisten yhdisteiden käyttö antibakteerisissa aineissa.