



PATENTDIREKTORATET
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 6040/83

(51) Int.Cl.⁵ C 07 D 401/04

(22) Indleveringsdag: 28 dec 1983

(41) Alm. tilgængelig: 30 jun 1984

(44) Fremlagt: 13 maj 1991

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 29 dec 1982 DE 3248506

(71) Ansøger: *BAYER AKTIENGESELLSCHAFT; D-W 5090 Leverkusen, DE

(72) Opfinder: Uwe *Petersen; DE, Klaus *Grohe; DE, Hans-Joachim *Zeiler; DE, Karl Georg *Metzger; DE

(74) Fuldmægtig: Ingeniørfirmaet Budde, Schou & Co.

(54) 1-Cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(alkylsubstitueret 1-piperaziny)-3-quinolincarboxylsyre og farmaceutisk anvendelse syreadditions-, alkalimetal- og jordalkalimetalsalte og hydrater deraf, disse forbindelser til behandling af bakterielle sygdomme samt antibakterielle midler indeholdende disse forbindelser

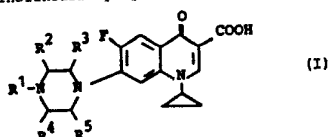
(56) Fremdragne publikationer

DK ans. nr. 3877/81

(57) Sammendrag:

6040-83

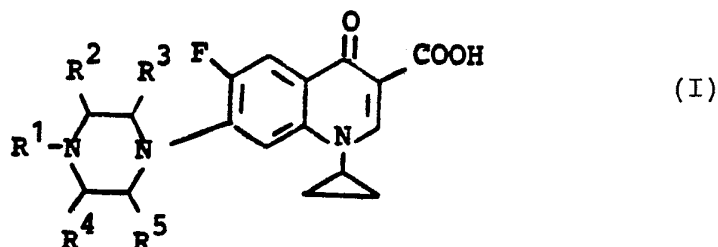
1-Cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(alkyl-1-piperaziny)-3-quinolincarboxylsyre med formelen



hvor R^1 betyder hydrogen eller eventuelt med hydroxy substitueret alkyl med 1-12 carbonatomer, R^2 , R^3 , R^4 og R^5 kan være ens eller forskellige og betyder hydrogen eller alkyl med 1-4 carbonatomer, hvorhos mindst én af grupperne R^2 til R^5 betyder alkyl, samt deres farmaceutisk anvendelige syreadditions-, alkalimetal- og jordalkalimetalsalte og hydrater, kan fremstilles ved flere forskellige fremgangsmåder.

Forbindelserne (I) er antibakterielt virksomme og er anvendelige inden for human- og veterinærmedicinen.

Den foreliggende opfindelse angår hidtil ukendte 1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(alkylsubstitueret 1-piperaziny1)-3-quinolincarboxylsyre med den almene formel



10

hvor R^1 betyder hydrogen eller eventuelt med hydroxy substitueret alkyl med 1-12, fortrinsvis 1-4, carbonatomer, R^2 , R^3 , R^4 og R^5 kan være ens eller forskellige og betyder hydrogen eller alkyl med 1-4, fortrinsvis 1-2, carbonatomer, hvorhos mindst én af grupperne R^2 til R^5 betyder alkyl, samt farmaceutisk anvendelige syreadditions-, alkalimetal- og jordalkalimetalsalte og hydrater deraf, disse forbindelser til behandling af bakterielle sygdomme samt antibakterielle midler indeholdende disse forbindelser.

20 Desuden angår opfindelsen en fremgangsmåde til fremstilling af antibakterielle midler, som er kendetegnet ved, at de nævnte forbindelser blandes med indifferente, ikke-toksiske, farmaceutisk egnede bærestoffer.

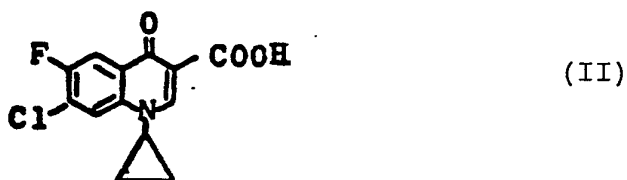
Det er allerede kendt, at 1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperaziny1)-3-quinolincarboxylsyre (norfloxacin) 25 besidder antibakterielle egenskaber (J. Med. Chem. 23, 1358 (1980)).

Det er ligeledes kendt, at den til norfloxacin svarende 1-cyclopropylforbindelse (ciprofloxacin) har antibakterielle egenskaber (DK patentansøgning nr. 3877/81). 30

Det har nu vist sig, at de her omhandlede 1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(alkylsubstitueret 1-piperaziny1)-3-quinolincarboxylsyre med ovenstående almene formel (I) udviser en kraftig antibakteriel virkning, som overras- 35 kende nok ikke blot er en kraftigere antibakteriel virkning end hos de kendte forbindelser, men de udviser også en tyde-

ligt forbedret resorptionsevne. De egner sig derfor som aktive stoffer til human- og veterinærmedicinen, idet der til veterinærmedicinen også skal medregnes forbyggelse og behandling hos fisk. De her omhandlede forbindelser udgør
 5 således en berigelse af farmacien.

1-Cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(alkyl-substitueret 1-piperaziny1)-3-quinolincarboxylsyre med formelen (I) kan fremstilles ved, at 7-chlor-1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinolincarboxylsyre med formelen
 10



15

omsættes med piperazinderivater med formelen

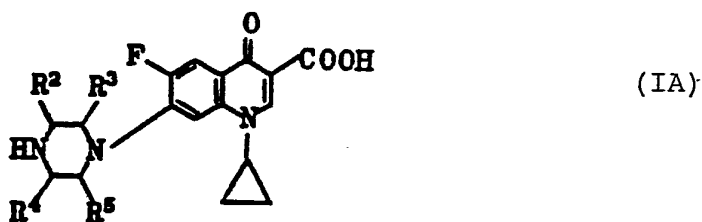
20



25 hvori R^1 , R^2 , R^3 , R^4 og R^5 har de ovenfor anførte betydninger, eventuelt i nærværelse af syrebindere (metode A).

De her omhandlede forbindelser kan desuden fremstilles ved, at forbindelser med formelen (IA) (= I, $R^1 = H$)

30



35

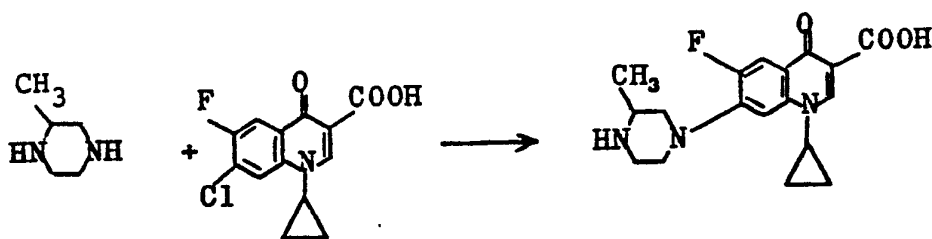
hvor R^2 , R^3 , R^4 og R^5 har den ovenfor anførte betydning, omsættes med forbindelser med formlen



5

hvor R^1 har den ovenfor anførte betydning, men kan dog ikke betyde hydrogen, og X betyder chlor, brom eller iod, i nærværelse af syrebindere (metode B).

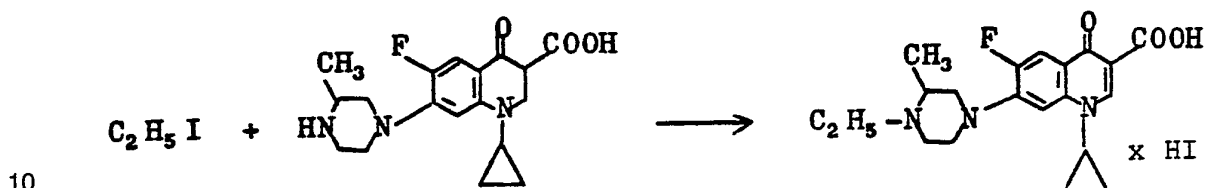
Såfremt der ved omsætningen ifølge metode A som udgangsforbindelser anvendes 2-methylpiperazin og 7-chlor-1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinolincarboxylsyre, kan reaktionsforløbet gengives ved følgende reaktionsskema:



0

5

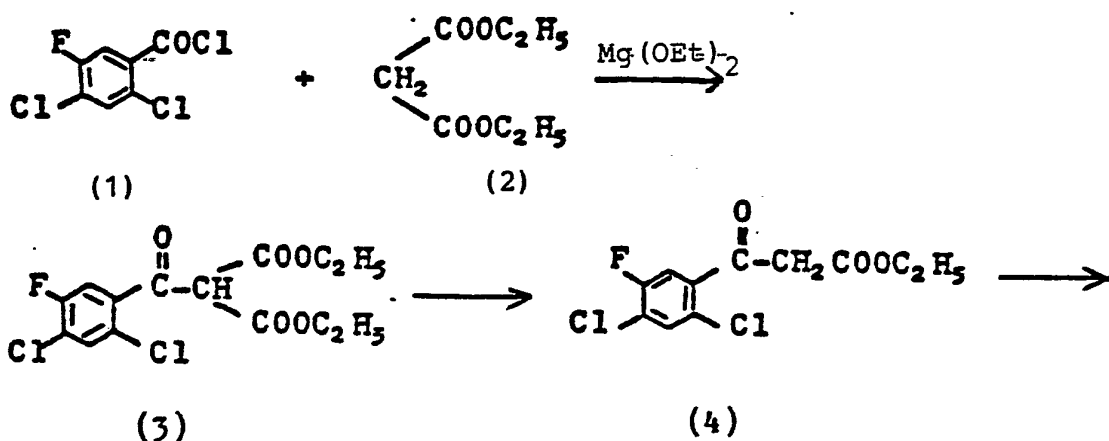
Såfremt der ved omsætningen ifølge metode B som udgangsforbindelser anvendes ethyliodid og 1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(3-methyl-1-piperaziny1)-3-quinolincarboxylsyre, kan reaktionsforløbet gengives ved følgende reaktionsskema:



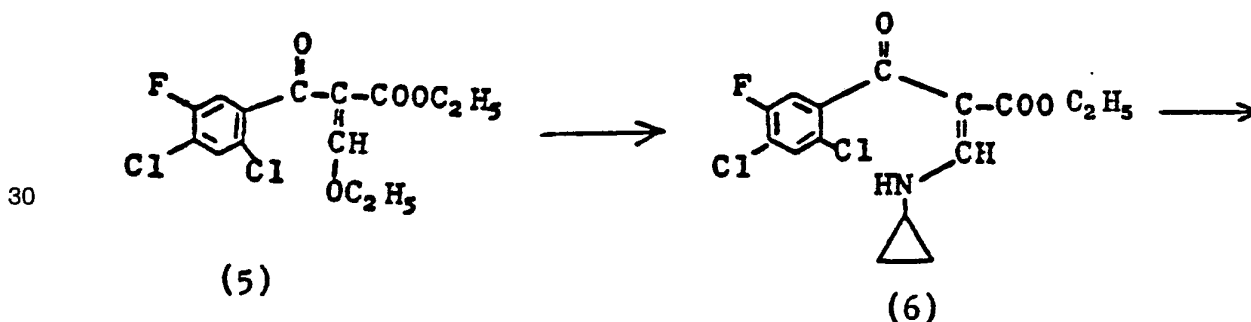
15

Den som udgangsforbindelse ifølge metode A anvendelige 7-chlor-1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinolincarboxylsyre med formlen (II) kan fremstilles ifølge det nedenfor anførte reaktionsskema:

20

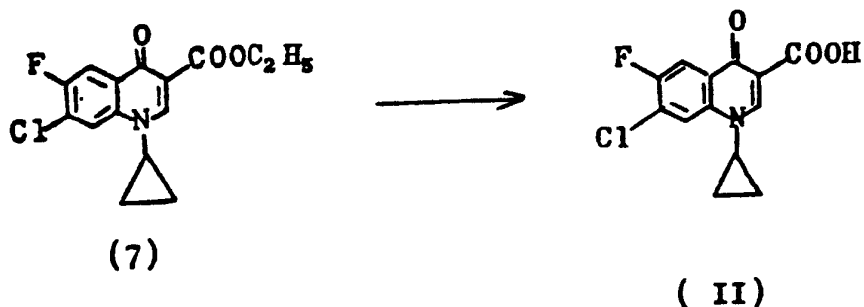


25



30

35



Derefter acyleres malonsyrediethylester (2) med (1) i nærværelse af magnesiumalkoholat med 2,4-dichlor-5-fluorbenzoylchlorid (tysk patentansøgning nr. 31 42 856.8) til acylmalonsyreester (3) (Organikum, 3. oplag, 1964, side 438).

Ved partiel forsæbning og decarboxylering af (3) i vandigt medium med katalytiske mængder svovlsyre eller p-toluensulfonsyre fås i godt udbytte aroyleddikesyreethylester (4), som med o-myresyretetriethylester /eddikesyreanhydrid går over i 2-(2,4-dichlor-5-fluorbenzoyl)-3-ethoxyacrylsyreethylester (5). Omsætningen af (5) med cyclopropylamin i et opløsningsmiddel, såsom methylenchlorid, alkohol, chloroform, cyclohexan eller toluen, fører i en let eksoterm reaktion til det ønskede mellemprodukt (6).

Cycliseringsreaktionen (6) $\longrightarrow$ (7) gennemføres i et temperaturområde fra ca. 60 til 300°C, fortrinsvis i området fra 80 til 180°C.

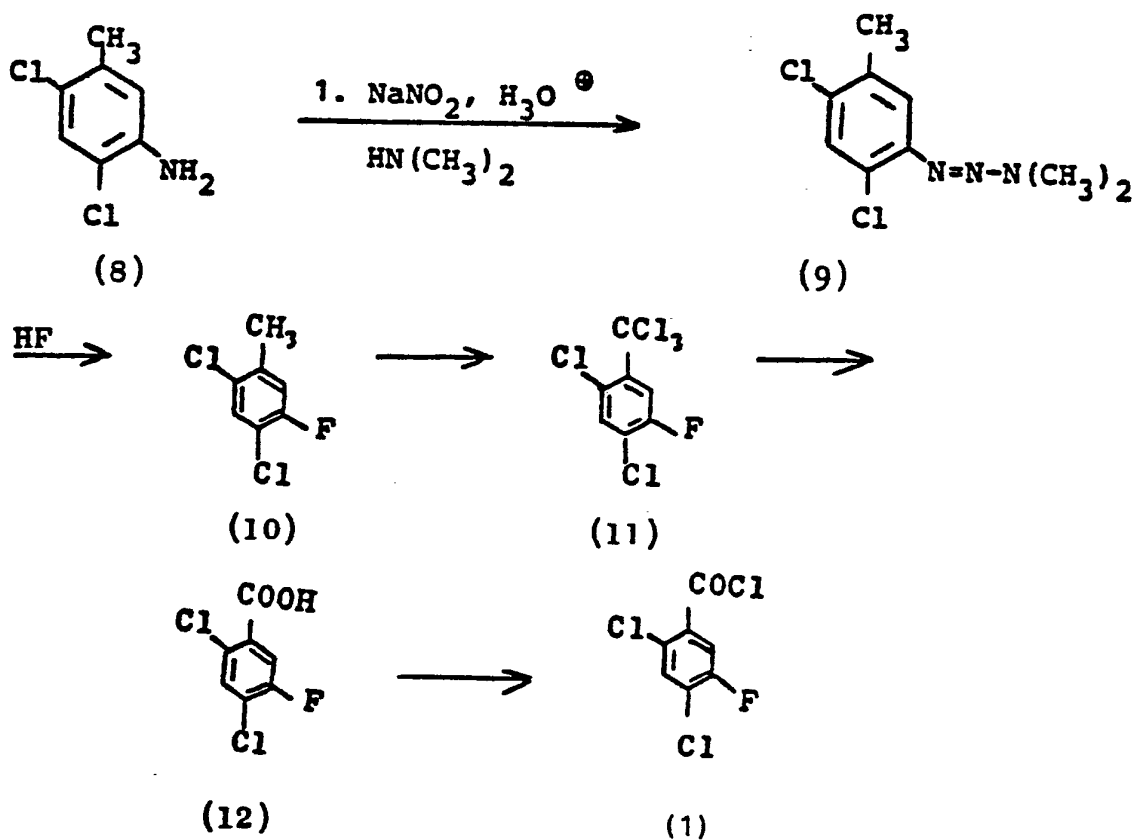
Som fortyndingsmidler kan der anvendes dioxan, dimethylsulfoxid, N-methylpyrrolidon, sulfolan, hexamethylphosphorsyretriamid og fortrinsvis N,N-dimethylformamid.

Som syrebindere kan der til dette reaktionstrin anvendes kalium-tert.butanolat, butyllithium, lithiumphe-nyl, phenylmagnesiumbromid, natriummethylat, natriumhydrid og særligt kalium- eller natriumcarbonat. Det kan være en fordel at anvende et overskud på 10 mol% base.

Den i det sidste trin forløbende esterhydrolyse under basiske eller sure betingelser fører til 7-chlor-1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinolincarboxylsyre (II).

Det som udgangsforbindelse til denne syntesevej anvendte 2,4-dichlor-5-fluorbenzoylchlorid (1) og den tilsvarende carboxylsyre samt den til fremstillingen af (1) nødvendige 3-fluor-4,6-dichlortoluen (10) er hidtil ukendte forbindelser.

Det følgende reaktionsskema viser fremstillingen af disse for- eller mellemprodukter, idet der gås ud fra 2,4-dichlor-5-methylanilin (8).



Derefter diazoteres 2,4-dichlor-5-methylanilin (8) ved hjælp af NaNO_2 , og det derved fremkommende diazoniumsalt omdannes med dimethylamin til triazenen (9).

Triazenen (9) opløses i overskud af vandfri HF. Herved spaltes triazenen i 2,4-dichlor-5-methylbenzen-diazoniumfluorid og dimethylamin. Uden mellemsolering spaltes denne opløsning termisk ved 130 til 140°C under N_2 -fraspaltning til 3-fluor-4,6-dichlortoluen (10). Udbytte: 77,7% af det teoretiske.

0 3-Fluor-4,6-dichlortoluenen (10) chloreres i et temperaturområde fra 110 til 160°C under UV-bestråling til 2,4-dichlor-5-fluor-1-trichlormethylbenzen (11).

5 Forsæbningen af (11) med 95%'s svovlsyre fører til 2,4-dichlor-5-fluorbenzoesyre (12), som med thionylchlorid går over i carboxylsyrechlorid (1) (kogepunkt 121°C/20 mmbar, n_D^{20} : 1,5722).

10 De som udgangsforbindelser anvendte piperazin-derivater (III) er kendte eller kan fremstilles ifølge litteraturkendte fremgangsmåder. Som eksempler skal nævnes:

2-Methylpiperazin, 1,2-dimethylpiperazin, cis- og trans-2,5-dimethyl-piperazin, cis- og trans-2,6-dimethylpiperazin, 2,3-dimethylpiperazin, 2,3,5-trimethylpiperazin, 15 2,3,5,6-tetramethylpiperazin, 2-ethylpiperazin, 2-ethyl-3,6-dimethylpiperazin, 2-propylpiperazin, 2-isopropylpiperazin og 2-isobutylpiperazin.

25 De som udgangsforbindelser anvendte alkylhalogenider (IV) er kendte. Som eksempler skal nævnes: methyliodid, methylbromid, ethyliodid, ethylbromid, ethylchlorid, 2-hydroxyethylchlorid, 3-hydroxypropylchlorid, 3-hydroxybutylchlorid, n-propylbromid, i-propyliodid, n-butylbromid, i-butylbromid, sek.-butylchlorid, n-pentylchlorid, 3-methylbutylchlorid og n-dodecylchlorid.

30 Omsætningen af (II) med (III) ifølge metode A sker fortrinsvis i et fortyndingsmiddel, såsom dimethylsulfoxid, N,N-dimethylformamid, hexamethylphosphorsyretrisamid, sulfolan, vand, en alkohol, såsom methanol, ethanol, n-propanol, isopropanol, glycolmonomethylether eller pyridin. Ligeledes kan der anvendes blandinger af disse fortyndingsmidler.

35 Som syrebindere kan der anvendes alle gængse uorganiske og organiske syrebindemidler. Hertil hører fortrinsvis alkalimetahydroxiderne, alkalimetahydroxiderne, organiske aminer og amidiner. Som særligt egnet skal i detaljer nævnes triethylamin, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]oc-

0

tan (DABCO), overskud af piperazin-derivat (III) eller 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU).

5

Reaktionstemperaturerne kan varieres indenfor et større område. Der arbejdes almindeligvis ved temperaturer mellem ca. 20 og 200°C, fortrinsvis mellem 80 og 180°C.

Omsætningen kan gennemføres ved normaltryk men også ved forhøjet tryk. Der arbejdes almindeligvis ved tryk på mellem ca. 1 og ca. 100 bar, fortrinsvis mellem 1 og 10 bar.

10

Ved gennemførelsen af den her omhandlede fremgangsmåde anvendes der til 1 mol carboxylsyre (II) 1-15 mol, fortrinsvis 1-6 mol, piperazinderivat (III).

15

Omsætningen af (IA) med (IV) sker fortrinsvis i et fortyndingsmiddel, såsom dimethylsulfoxid, dioxan, N,N-dimethylformamid, hexamethylphosphorsyretreisamid, sulfolan, vand, en alkohol, såsom methanol, ethanol, n-propanol, isopropanol, glycolmonomethylether eller pyridin. Der kan ligeledes anvendes blandinger af disse fortyndingsmidler.

20

Som syrebindere kan der anvendes alle gængse uorganiske og organiske syrebindemidler. Hertil hører fortrinsvis alkalimetahydroxiderne, alkalimetalarbonaterne, organiske aminer og amidiner. Som særligt egnede skal i detaljer nævnes triethylamin, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octan (DABCO) eller 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU).

25

Reaktionstemperaturerne kan varieres indenfor et større område. Der arbejdes almindeligvis ved temperaturer mellem ca. 20 og ca. 180°C, fortrinsvis mellem 40 og 110°C.

30

Omsætningen kan gennemføres ved normaltryk men også ved forhøjet tryk. Der arbejdes almindeligvis ved tryk på mellem ca. 1 og ca. 100 bar, fortrinsvis mellem 1 og 10 bar.

35

Ved gennemførelsen af den her omhandlede fremgangsmåde ifølge metode B anvendes der til 1 mol af forbindelsen (IA) 1 til 4 mol, fortrinsvis 1 til 1,5 mol, alkyleringsmiddel (IV).

0

Som hidtil ukendte aktive forbindelser skal i detaljer nævnes:

- 1-Cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(3-methyl-1-piperazinyl)-3-quinolincarboxylsyre,
5 1-Cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(3,4-dimethyl-1-piperazinyl)-3-quinolincarboxylsyre,
1-Cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(4-ethyl-3-methyl-1-piperazinyl)-3-quinolincarboxylsyre,
1-Cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-[4-(2-hydroxyethyl)-3-methyl-1-piperazinyl]-3-quinolincarboxylsyre,
10 1-Cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-[4-(3-hydroxypropyl)-3-methyl-1-piperazinyl]-3-quinolincarboxylsyre,
1-Cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(2,5-dimethyl-1-piperazinyl)-3-quinolincarboxylsyre,
15 1-Cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(2,4,5-trimethyl-1-piperazinyl)-3-quinolincarboxylsyre,
1-Cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(4-ethyl-2,5-dimethyl-1-piperazinyl)-3-quinolincarboxylsyre,
1-Cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-3-quinolincarboxylsyre,
20 1-Cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(3,4,5-trimethyl-1-piperazinyl)-3-quinolincarboxylsyre,
1-Cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(4-ethyl-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-3-quinolincarboxylsyre,
25 1-Cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(3-ethyl-1-piperazinyl)-3-quinolincarboxylsyre,
1-Cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(3-n-propyl-1-piperazinyl)-3-quinolincarboxylsyre,
1-Cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(3-isopropyl-1-piperazinyl)-3-quinolincarboxylsyre,
30 1-Cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(3-isobutyl-1-piperazinyl)-3-quinolincarboxylsyre,
1-Cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(3-methyl-4-n-propyl-1-piperazinyl)-3-quinolincarboxylsyre,
35 1-Cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(3-methyl-4-isopropyl-1-piperazinyl)-3-quinolincarboxylsyre,

0

1-Cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(4-n-butyl-3-methyl-1-piperazinyl)-3-quinolincarboxylsyre,
1-Cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(4-isobutyl-3-methyl-1-piperazinyl)-3-quinolincarboxylsyre,
5 1-Cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(4-sek.-butyl-3-methyl-1-piperazinyl)-3-quinolincarboxylsyre,
1-Cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(4-tert.-butyl-3-methyl-1-piperazinyl)-3-quinolincarboxylsyre,
1-Cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(3-methyl-4-n-pentyl-1-piperazinyl)-3-quinolincarboxylsyre,
10 1-Cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(4-n-dodecyl-3-methyl-1-piperazinyl)-3-quinolincarboxylsyre,
samt farmaceutisk anvendelige syreadditionssalte, alkali-metalsalte, jordalkalimetalsalte eller hydrater deraf.

15

De her omhandlede forbindelser udviser et bredt antibakterielt spektrum overfor grampositive og gramnegative kim, især overfor Enterobacteriaceæ, først og fremmest også overfor sådanne, der er resistente overfor forskellige antibiotika, såsom penicilliner, cephalosporiner, aminoglycosider, sulfonamider og tetracycliner.

20

De her omhandlede forbindelser udviser ved ringe toksicitet en kraftig og bred antimikrobiel virkning. Disse egenskaber muliggør deres anvendelse som kemoterapeutiske aktive forbindelser indenfor medicinen samt som
25 stoffer til konservering af uorganiske og organiske materialer, især organiske materialer af alle slags, f.eks. polymerer, smøremidler, farver, fibre, læder, papir og træ, af levnedsmidler samt af vand.

25

De her omhandlede forbindelser er virksomme mod et særdeles bredt spektrum af mikroorganismer. Ved hjælp af disse kan gramnegative og grampositive bakterier og bakteriellignende mikroorganismer bekæmpes, og de af disse sygdomsvækkere fremkaldte sygdomme kan forhindres, bedres og/eller heles.

30

35 Særligt virksomme er de her omhandlede forbindelser overfor bakterier og bakteriellignende mikroorganismer. De er derfor særdeles godt egnede til profylakse

0

og kemoterapi af lokale og systemiske infektioner indenfor human- og dyremedicinen, som fremkaldes af disse sygdomsvækkere.

5 F.eks. kan lokale og/eller systemiske sygdomme behandles og/eller forhindres, som forårsages af følgende sygdomsvækkere eller af blandinger af følgende sygdomsvækkere:

Micrococcaceae, såsom staphylokokker, f.eks. Staphylococcus aureus, Staph. epidermidis, (Staph. = Staphylococcus),
10 Lactobacteriaceae, såsom streptokokker, f.eks. Streptococcus pyogenes, α - eller β -hæmolyserende streptokokker, ikke-
(γ -)hæmolyserende streptokokker, enterokokker og Diplococcus pneumoniae (pneumokokker) (Str. = Streptococcus), Enterobacteriaceae, såsom Escherichiae-bakterier af coli-gruppen, f.eks.
15 Escherichia coli, Enterobacter-bakterier, f.eks. aerogenes, E. Cloacae, Klebsiella-bakterier, f.eks. K. pneumoniae, Serratia, f.eks. Serratia marcescens (E. = Enterobacter) (K. = Klebsiella), Proteae-bakterier af Proteus-gruppen: Proteus, f.eks. Proteus vulgaris, Pr.morganii,
20 Pr.rettgeri, Pr.mirabilis (Pr. = Proteus), Pseudomonadaceae, såsom Pseudomonas-bakterier, f.eks. Pseudomonas aeruginosa (PS. = Pseudomonas), Bacteroidaceae, såsom Bacteroides-bakterier, f.eks. Bacteroides fragilis
(B. = Bacteroides), Mykoplasmer, f.eks. Mykoplasma pneumoniae.
25

Den ovenfor anførte opremsning af sygdomsvækkere er kun at opfatte som eksempelvis og på ingen måder begrænsende.

30 Som sygdomme, der kan forhindres, bedres og/eller heles med de her omhandlede forbindelser, skal eksempelvis nævnes:

Sygdomme i åndedrætsvejene og svelget:

Otitis, pharyngitis, pneumonie, peritonitis, pyelonephritis, cystitis, endocarditis, systeminfektioner,
35 bronchitis, arthritis, lokale infektioner og septiske sygdomme.

0

Til den foreliggende opfindelse hører farmaceutiske præparater, som foruden ikke-toksiske, indifferente farmaceutisk egnede bærestoffer indeholder én eller flere af de her omhandlede forbindelser, eller som består af én eller flere af de her omhandlede aktive stoffer, samt fremgangsmåder til fremstilling af disse præparater.

10 Til den foreliggende opfindelse hører også farmaceutiske præparater i doseringsenheder. Dette betyder, at præparatet foreligger i form af enkelte dele, f.eks. tabletter, dragees, kapsler, piller, suppositorier og ampuller, hvis indhold af aktivt stof svarer til en brøkdel eller en mangedobling af en enkelt dosis. Doseringsenhederne kan f.eks. indeholde 1,2,3 eller 4 enkeltdoser eller 1/2, 1/3 eller 1/4 af en enkelt dosis. En enkelt dosis indeholder fortrinsvis mængden af aktivt stof, som skal indgives ved en applikation, og som sædvanligvis svarer til 1/1, 1/2 eller 1/3 eller en 1/4 af en dagsdosis.

20 Ved ikke toksiske, indifferente farmaceutisk egnede bærestoffer skal forstås faste, halvfaste eller flydende fortyndingsmidler, fyldstoffer og formuleringshjælpemidler af enhver art.

Som foretrukne farmaceutiske præparater skal nævnes tabletter, dragees, kapsler, piller, granulater, suppositorier, opløsninger, suspensioner og emulsioner, pastaer, salver, geler, cremer, lotioner, puddere og sprays.

30 Tabletter, dragees, kapsler, piller og granulater kan indeholde det eller de aktive stoffer foruden de gængse bærestoffer, såsom (a) fyld- og strækkemidler, f.eks. stivelser, mælkesukker, rørsukker, glucose, mannitol og kiseltsyre, (b) bindemidler, f.eks. carboxymethylcellulose, alginater, gelatiner, polyvinylpyrrolidon, (c) fugttilbageholdelsesmidler, f.eks. glycerin, (d) sprængmidler, f.eks. agar-agar, calciumcarbonat og na-

0 triumcarbonat, (e) opløsningsforhalere, f.eks. paraffin
og (f) resorptionsfremskyndere, f.eks. kvaternære ammo-
niumforbindelser, (g) fugtemidler, f.eks. cetylalkohol,
glycerinmonostearat, (h) adsorptionsmidler, f.eks. kaolin
5 og bentonit og (i) glidemidler, f.eks. talkum, calcium-
og magnesiumstearat og faste polyethylenglycoler eller
blandinger af de under (a) til (i) anførte stoffer.

Tabletterne, dragéne, kapslerne, pillerne og granu-
laterne kan være forsynet med de gængse, eventuelt opaki-
10 seringsmiddelholdige overtræk og omhylninger og også væ-
re sammensat således, at de eventuelt forhalet afgiver
det eller de aktive stoffer, udelukkende eller fortrins-
vis i en bestemt del af fordøjelseskanalen, hvorved der
som indlejringsmasser f.eks. kan anvendes polymersubstan-
15 ser og voks.

Det eller de aktive stoffer kan eventuelt også
foreligge på mikroindkapslet form med ét eller flere
af de ovenfor anførte bærestoffer.

Suppositorier kan foruden det eller de aktive
20 stoffer indeholde de gængse vandopløselige eller vand-
uopløselige bærestoffer, f.eks. polyethylenglycoler,
fedtstoffer, f.eks. kakaofedt, og højere estere (f.eks.
C₁₄-alkohol med C₁₆-fedtsyre) eller blandinger af disse
stoffer.

25 Salver, pastaer, cremer og geler kan foruden
det eller de aktive stoffer indeholde de gængse bære-
stoffer, såsom animalske og vegetabiliske fedtstoffer,
voks, paraffiner, stivelse, tragtant, cellulosederiva-
ter, polyethylenglycoler, silicone, bentonit, kiselsy-
30 re, talkum og zinkoxid eller blandinger af disse stof-
fer.

Puddere og sprays kan foruden det eller de ak-
tive stoffer indeholde de gængse bærestoffer, såsom
mælkesukker, talkum, kiselsyre, aluminiumhydroxid, cal-
ciumsilikat og polyamidpulver eller blandinger af dis-
35 se stoffer. Sprays kan desuden indeholde de gængse driv-
midler, f.eks. chlorfluorcarbonhydrid.

0

Opløsninger og emulsioner kan foruden det eller de aktive stoffer indeholde de gængse bærestoffer, såsom opløsningsmidler, opløsningsformidlere og emulgatorer, f.eks. vand, ethylalkohol, isopropylalkohol, ethylcarbonat, ethylacetat, benzylalkohol, benzylbenzoat, propylenglycol, 1,3-butylenglycol, dimethylformamid, olier, især bomuldsfrøolie, jordnøddesolie, majskeolie, olivenolie, risinusolie og sesamolie, glycerin, glycerinformal, tetrahydrofurfurylalkohol, polyethylenglycoler og fedtsyreestere af sorbitan eller blandinger af disse stoffer.

10

Til parenteral applikation kan opløsningerne og emulsionerne også foreligge på steril og blodisotonisk form.

15

Suspensioner kan foruden det eller de aktive stoffer indeholde de gængse bærestoffer, såsom flydende fortyndingsmidler, f.eks. vand, ethylalkohol, propylenglycol, suspensionsmidler, f.eks. ethoxylerede isostearylalkoholer, polyoxyethylensorbit- og sorbitan-estere, mikrokrySTALLINSK cellulose, aluminiummetahydroxid, bentonit, agar-agar og tragant eller blandinger af disse stoffer.

20

De nævnte formuleringsformer kan også indeholde farvegivende midler, konserveringsstoffer samt lugt- og smagsforbedrende tilsætninger, f.eks. pebermynteolie og eukalyptusolie, samt sødemidler f.eks. saccharin.

25

De terapeutisk virksomme forbindelser skal være til stede i de ovenfor anførte farmaceutiske præparater fortrinsvis i en koncentration på ca. 0,1 til 99,5, fortrinsvis ca. 0,5 til 95 vægtprocent, af den samlede blanding.

30

De ovenfor anførte farmaceutiske præparater kan foruden de her omhandlede forbindelser også indeholde yderligere farmaceutiske aktive stoffer.

35

Fremstillingen af de ovenfor anførte farmaceutiske præparater sker på gængs måde ifølge kendte metoder, f.eks. ved blanding af det eller de aktive stoffer med bærestofferne.

0 De aktive stoffer eller de farmaceutiske præpara-
ter kan indgives lokalt, oralt, parenteralt, intraperito-
nealt og/eller rektalt, fortrinsvis oralt eller parente-
ralt, såsom intravenøst eller intramuskulært.

5 I almindelighed har det vist sig fordelagtigt
både inden for humanmedicinen og inden for veterinærmedi-
cinen at indgive det eller de her omhandlede aktive stof-
fer i samlede mængder på ca. 0,5 til ca. 500, fortrins-
vis 5 til 100 mg/kg legemsvægt pr. 24 timer, eventuelt
10 i form af flere enkeltindgivelser, til opnåelse af de
ønskede resultater. En enkeltindgivelse indeholder det
eller de her omhandlede aktive stoffer fortrinsvis i
mængder på ca. 1 til ca. 250, især 3 til 60 mg/kg legems-
vægt. Det kan dog være nødvendigt at afvige fra de nævn-
te doseringer, afhængig af arten og legemsvægten af det
15 individ, der skal behandles, arten og omfanget af sygdom-
men, præparatets art og lægemidlets applikation samt
tidsrummet eller intervallet, inden for hvilket indgivel-
sen sker.

20 Således kan det i nogle tilfælde være tilstræk-
keligt at anvende mindre end de ovenfor anførte mængder
aktivt stof, medens de ovenfor anførte mængder af aktivt
stof i andre tilfælde skal overskrides. Fastlæggelsen af
den til enhver tid nødvendige optimale dosering og appli-
25 kationsart af de aktive stoffer kan let ske af enhver
fagmand på grundlag af hans faglige viden.

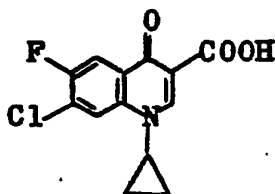
De her omhandlede forbindelser kan i de gængse
koncentrationer og præparater indgives sammen med foderet
eller foderpræparaterne eller med drikkevandet. Derved
30 kan man hindre, forbedre og/eller hele en infektion frem-
kaldt af gramnegative eller grampositive bakterier, og
man kan derved opnå en fremme af væksten og en forbedring
af udnyttelsen af foderet.

De følgende fremstillingseksempler tjener til nær-
35 mere belysning af opfindelsen.

0

Eksempel A (fremstilling af udgangsproduktet (II)):

5



24,3 g magnesiumspåner suspenderes i 50 ml vandfri ethanol. Der tilsættes 5 ml carbontetrachlorid, og når reaktionen er kommet i gang, tildryppes der en blanding af 160 g malonsyrediethylester, 100 ml absolut ethanol og 400 ml vandfri ether, hvorved der skal iagttages en hæftig tilbagesvaling. Efter at reaktionen er klinget af, opvarmes der i yderligere 2 timer til kogning, afkøles til -5 til -10°C med tøris/acetone, og ved denne temperatur tildryppes der langsomt en opløsning af 227,5 g 2,4-dichlor-5-fluorbenzoylchlorid (1) i 100 ml absolut ether. Der omrøres i 1 time ved 0 til -5°C , lader temperaturen komme op på stuetemperatur natten over og lader tilføre en blanding af 400 ml isvand og 25 ml koncentreret svovlsyre under isafkøling. Faserne adskilles og efterekstraheres to gange med ether. De forenede etheropløsninger vaskes med mættet NaCl-opløsning, tørres med Na_2SO_4 , og opløsningsmidlet fjernes under formindsket tryk. Der fås 349,5 g 2,4-dichlor-5-fluorbenzoylmalonsyrediethylester (3) som råprodukt.

En emulsion af 34,9 g rå 2,4-dichlor-5-fluorbenzoylmalonsyrediethylester (3) i 50 ml vand tilsættes 0,15 g p-toluensulfonsyre. Der opvarmes under god omrøring i 3 timer til kogning, den afkølede emulsion ekstraheres flere gange med methylenchlorid, de forenede CH_2Cl_2 -opløsninger vaskes én gang med mættet NaCl-opløsning, tørres med Na_2SO_4 , og opløsningsmidlet bortdestilleres under formindsket tryk. Fraktioneringen af reamensen i finvakuum giver 21,8 g 2,4-dichlor-5-fluorbenzoylledikesyreethylester (4) med et kogepunkt på $127-142^{\circ}\text{C}/0,09$ mbar.

0

En blanding af 21,1 g 2,4-dichlor-5-fluorbenzoyl-
eddikesyreethylester (4), 16,65 g o-myresyreethylester
og 18,55 g eddikesyreanhydrid opvarmes i 2 timer til
150°C. Derpå bortdestilleres de flygtige bestanddele i
vandstrålevakuum og til sidst i finvakuum ved en bad-
temperatur på 120°C. Tilbage bliver 25,2 g rå 2-(2,4-
dichlor-5-fluorbenzoyl)-3-ethoxyacrylsyreethylester
(5). Denne er tilstrækkelig ren til de videre omsætninger.

En opløsning af 24,9 g 2-(2,4-dichlor-5-fluor-
benzoyl)-3-ethoxyacrylsyreethylester (5) i 80 ml etha-
nol tilsættes under isafkøling og omrøring dråbevis
4,3 g cyclopropylamin. Når den eksoterme reaktion er
klinget af, omrøres der i yderligere 1 time ved stue-
temperatur, opløsningsmidlet fjernes under formindsket
tryk, og remanensen omkrystalliseres fra cyclohexan/pe-
troleumsether. Der fås 22,9 g 2-(2,4-dichlor-5-fluor-
benzoyl)-3-cyclopropylaminoacrylsyreethylester (6) med
et smeltepunkt på 89-90°C.

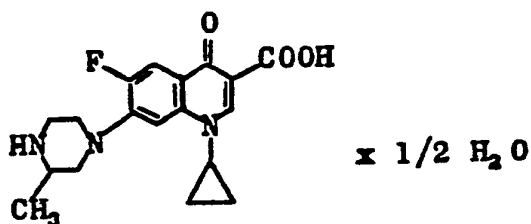
En opløsning af 31,9 g 2-(2,4-dichlor-5-fluor-
benzoyl)-3-cyclopropylaminoacrylsyreethylester (6) i
100 ml vandfri dioxan tilsættes under isafkøling og om-
røring portionsvis 3,44 g 80%'s natriumhydrid. Derefter
omrøres der i 30 minutter ved stuetemperatur og 2 timer
under tilbagesvaling, og dioxanen fjernes under formind-
sket tryk. Remanensen (40,3 g) suspenderes i 150 ml
vand, tilsættes 6,65 g ætskali og tilbagesvales i 1,5
timer. Den varme opløsning filtreres og eftervaskes
med H₂O. Derefter syrnes der med halvkonsentreret salt-
syre under isafkøling til en pH-værdi på 1-2, bundfal-
det skilles fra ved sugning, vaskes med vand og tørres
under formindsket tryk ved 100°C. Der fås på denne måde
27,7 g 7-chlor-1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-
-3-quinolincarboxylsyre (II) med et smeltepunkt på 234-
-237°C.

35

0

Eksempel 1

5

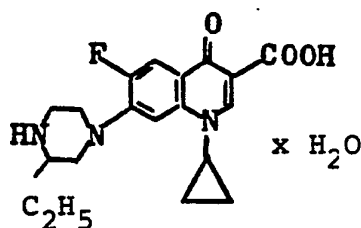


En blanding af 2,8 g (0,01 mol) 7-chlor-1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinolincarboxylsyre (III) og 5,1 g (0,051 mol) 2-methylpiperazin i 6 ml dimethylsulfoxid opvarmes i 2 timer til 140°C. Derefter bortdestilleres opløsningsmidlet i højvakuum, remanensen tilsættes 6 ml varmt vand og holdes på 95°C i 1 time. Der afkøles med is, det udfældede bundfald skilles fra ved sugning, vaskes med lidt vand og opløses i en blanding af 0,8 ml eddikesyre og 10 ml vand ved 90-100°C. Filtratet bringes ved hjælp af kaliumhydroxidopløsning (0,75 g KOH i 0,7 ml vand) op på en pH-værdi på 8, og det udfældede bundfald omkrystalliseres fra methanol. Der fås 1,8 g (52% af det teoretiske) 1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(3-methyl-1-piperazinyl)-3-quinolincarboxylsyresemihydrat med et sønderdelingspunkt på 230-232°C.

25

Eksempel 2

30



35

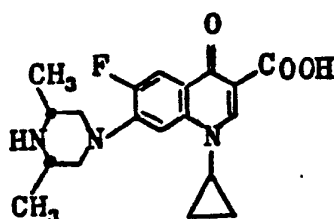
En blanding af 2,8 g (0,01 mol) 7-chlor-1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinolincarboxylsyre (II) og 3,4 g (0,03 mol) 2-ethylpiperazin i 15 ml dimethylsulfoxid opvarmes i 2 timer til 140°C. Opløsningen koncentrerer i højvakuum, remanensen opvarmes med 30 ml vand til 90°C, det udfældede bundfald skilles fra

0

ved sugning, vaskes med vand og methanol og isoleres.
 Der fås 1,1 g (31% af det teoretiske) 1-cyclopropyl-6-
 -fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(3-ethyl-1-piperazinyl)-3-
 -quinolincarboxylsyremonohydrat med et sønderdelings-
 5 punkt på 255-258°C.

Eksempel 3

10

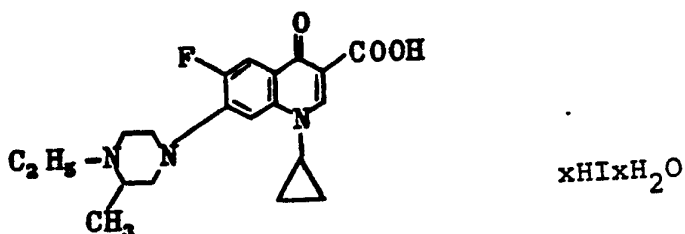


15

En blanding af 2,8 g (0,01 mol) 7-chlor-1-cyclo-
 propyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinolincarboxylsyre,
 1,14 g (0,01 mol) cis-2,6-dimethylpiperazin og 2,2 g di-
 azabicyclo[2.2.2]octan opvarmes i 5 timer til 140°C. Op-
 løsningsmidlet bortdestilleres i højvakuum, remanensen
 tilsættes 30 ml vand, suspensionen indstilles til en pH-
 20 -værdi på 8 med 2 N HCl, og det udfældede bundfald ud-
 koges med 30 ml methanol. Der fås 0,75 g (21% af det teo-
 retiske) 1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(3,5-
 -dimethyl-1-piperazinyl)-3-quinolincarboxylsyre med et
 sønderdelingspunkt på 234-236°C. Massespektrum: 359
 25 (M^+), 290, 289 (100%, M^+-70), 245, 70.

Eksempel 4

30

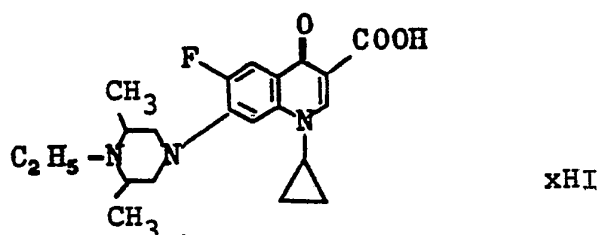


35

En blanding af 1,7 g (0,005 mol) 1-cyclopropyl-
 -6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(3-methyl-1-piperazinyl)-
 -3-quinolincarboxylsyre, 1,7 g (0,011 mol) ethyliodid
 og 1,1 g triethylamin i 20 ml DMF opvarmes i 3 timer til

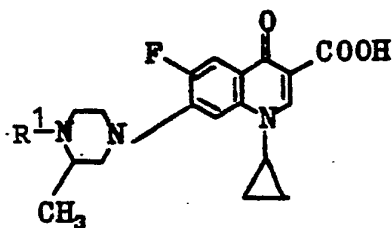
80°C. Opløsningen koncentrerer under formindsket tryk, den krystallinske remanens udrøres med 10 ml vand, og det uopløste produkt omkrystalliseres fra methanol. Der fås 0,6 g (32% af det teoretiske) 1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(4-ethyl-3-methyl-1-piperazinyl)-3-quinolincarboxylsyre-hydroiodid-monohydrat med et sønderdelingspunkt på 285-288°C.

Eksempel 5



Analogt med eksempel 4 omsættes 1,8 g (0,005 mol) 1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-3-quinolincarboxylsyre, og der isoleres 0,75 g (39%) 1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(4-ethyl-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-3-quinolincarboxylsyre-hydroiodid med et sønderdelingspunkt på 277-279°C.

Analogt med fremgangsmåden som beskrevet i eksempel 4 fremstilles følgende forbindelser:



	Eksempel	R ¹	Smeltepunkt
5	6	n-C ₃ H ₇ x HBr	293-295°C (søndd.)
	7	i-C ₃ H ₇ x HI	289-291°C (søndd.)
	8	i-C ₄ H ₉	198-200°C
	9	n-C ₅ H ₉ x HCl	238-240°C (søndd.)
	10	n-C ₁₂ H ₂₅ x HCl	142-145°C
10	11	HO-CH ₂ CH ₂ CH ₂	198-201°C (søndd.)
	12	HO-CH ₂ CH ₂ x HCl	240-243°C (søndd.)

I den følgende tabel er anført de minimale hæmnings-
 15 koncentrationer (MHK) ved forskellige bakterier for nogle
 af de her omhandlede forbindelser og for de kendte forbin-
 delser ciprofloxacin og norfloxacin til sammenligning. MHK-
 værdierne er angivet som µg/ml bestemt ved agarfortyndings-
 metoden (Denley multipunktsinokulator, iso-Sensitest-agar,
 20 Oxoid).

De i tabellen anførte forbindelser 1-9 har formel
 (I) med følgende substituentbetydninger:

	Forbindelse	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
25	1	CH ₃ -CO-CH ₂ -	H	H	H	H
	2	H	CH ₃	H	CH ₃	H
	3	H	H	H	CH ₃	H
	4	CH ₃ -CO-CH ₂ -CH ₂ -	H	H	H	H
30	5	HO-  -CO-CH ₂ -	H	H	H	H
	6	C ₂ H ₅	H	H	H	H
	7	CH ₃	H	H	H	H
35	8	C ₂ H ₅	H	H	CH ₃	H
	9	C ₂ H ₅	CH ₃	H	CH ₃	H

Art	Stamme	7	6	2	1	4	3	5	8	9	Cipro- floxacin	Nor- floxacin
Escherichia coli	<u>Neumann</u>	≥0,015	≥0,015	≥0,015	0,25	0,015	≥0,015	0,125	0,03	0,03	≥0,015	0,062
	<u>455/7</u>	0,5	1	1	32	1	0,5	8	-	-	1	2
	<u>A261</u>	≥0,015	≥0,015	0,15	0,25	≥0,015	0,015	0,062	-	-	≥0,015	≥0,015
Klebsiella sp.	<u>63</u>	≥0,015	≥0,015	≥0,015	1	0,015	≥0,015	0,25	-	-	≥0,015	0,125
	<u>8085</u>	≥0,015	0,031	≥0,015	1	0,015	≥0,015	0,25	≤0,015	0,03	≥0,015	0,062
	<u>6179</u>	-	-	0,25	-	-	0,125	-	0,25	0,5	-	-
	<u>57 USA</u>	-	-	0,125	-	-	0,03	-	0,25	0,5	-	-
Proteus mira- bilis	<u>8223</u>	0,5	0,5	2	16	1	0,5	4	-	-	1	2
	<u>8175</u>	0,062	0,062	0,125	2	0,031	0,031	0,25	-	-	0,031	0,125
P. vulgaris	<u>1017</u>	≥0,015	≥0,015	≥0,015	0,125	0,015	≥0,015	0,125	-	-	≥0,015	≥0,015
Morganella mor- gani	<u>932</u>	≥0,015	≥0,015	0,031	0,5	0,015	≥0,015	0,062	-	-	≥0,015	0,031
	<u>11006</u>	≥0,015	0,031	0,062	0,5	0,015	≥0,015	0,125	-	-	≥0,015	0,031
Providencia sp.	<u>12012</u>	≥0,015	0,031	0,031	2	0,015	≥0,015	0,25	-	-	≥0,015	0,062
	<u>12052</u>	0,5	0,5	2	32	4	2	32	32	32	2	8
Serratia marce- scens	<u>16040</u>	2	2	2	64	2	2	16	16	32	1	8
Staphylococcus aureus	<u>FK 422</u>	0,125	0,062	0,125	1	0,25	0,125	0,125	0,5	0,5	0,25	1
	<u>1756</u>	0,125	0,062	0,125	1	0,25	0,125	0,125	0,5	0,5	0,125	0,5
	<u>133</u>	0,125	0,062	0,125	1	0,25	0,125	0,125	0,25	0,5	0,125	0,5

Art	Stamme	7	6	2	1	4	3	5	8	9	Cipro- floxacin	Nor- floxacin
Streptococcus faecalis (Enterococcus)	<u>27101</u>	0,25	0,25	0,5	4	0,25	0,25	1	-	-	0,25	0,5
	<u>9790</u>	0,5	0,5	0,5	8	0,5	0,25	1	-	-	0,25	1
Pseudomonas aeruginosa	<u>Walter</u>	0,25	0,5	0,5	8	0,125	0,25	1	-	-	0,125	0,5
	<u>Ellsworth</u>	0,25	0,25	0,5	8	0,125	0,25	1	-	-	0,062	0,5

Af disse resultater vil det ses, at de her omhandlede forbindelser er sammenligningsforbindelserne klart overlegne.

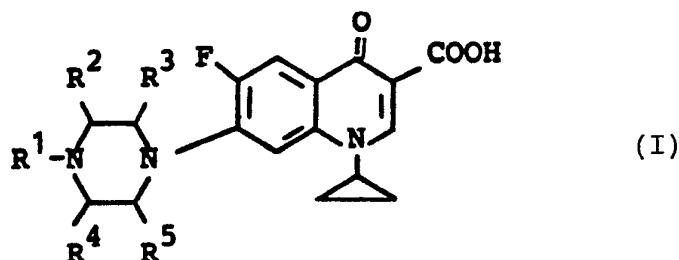
Denne overlegenhed bekræftes af et dyreforsøg, som er gennemført med ovennævnte forbindelser 2 og 3 og med
5 ciprofloxacin som sammenligningsforbindelse. Forsøgsmetodikken er følgende:

En nattegammel kultur af sygdomsfremkalderen (Staphylococcus aureus 133) fortyndes og inkuberes i 2 timer i en rystekultur for at bringe organismen over i den logaritmiske vækstfase. Kulturen optages i fysiologisk kogsaltopløsning, og forsøgsdyrene (mus) får injiceret ca. 4×10^8 bakterieceller pr. dyr intraperitonealt. 30 minutter efter infektionen behandles dyrene subcutant med 20 mg/kg af forsøgsforbindelsen. Derefter noteres den procentvise over-
15 levelse i op til 6 døgn efter infektionen. Resultaterne fremgår af nedenstående tabel.

		<u>% overlevende dyr</u>		
Døgn efter				
20	<u>infektion</u>	<u>Forb. 2</u>	<u>Forb. 3</u>	<u>Ciprofloxacin</u>
	1	90	100	80
	2	90	90	30
	3	90	70	20
	4	90	70	20
25	5	90	70	20
	6	90	70	20

P A T E N T K R A V.

1. 1-Cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(alkyl-substitueret 1-piperaziny1)-3-quinolincarboxylsyre med den almene formel



hvor R^1 betyder hydrogen eller eventuelt med hydroxy substitueret alkyl med 1-12 carbonatomer, R^2 , R^3 , R^4 og R^5 kan være ens eller forskellige og betyder hydrogen eller alkyl med 1-4 carbonatomer, hvorhos mindst én af grupperne R^2 til R^5 betyder alkyl, samt deres farmaceutisk anvendelige syreadditions-, alkalimetal- og jordalkalimetalsalte og hydrater.

2. Forbindelser med formlen (I) ifølge krav 1,
k e n d e t e g n e t ved, at R^1 betyder hydrogen eller eventuelt med hydroxy substitueret alkyl med 1-4 carbonatomer, R^2 , R^3 , R^4 og R^5 kan være ens eller forskellige og betyder hydrogen eller alkyl med 1-2 carbonatomer, hvorhos mindst én af grupperne R^2 til R^5 betyder alkyl, samt deres farmaceutisk anvendelige syreadditions-, alkalimetal- og jordalkalimetalsalte og hydrater.

3. Forbindelse ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at den er 1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(3-methyl-1-piperaziny1)-3-quinolincarboxylsyre.

4. Forbindelse ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at den er 1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(3-ethyl-1-piperaziny1)-3-quinolincarboxylsyre.

5. Forbindelse ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at den er 1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(3,5-dimethyl-1-piperaziny1)-3-quinolincarboxylsyre.

6. Forbindelse ifølge krav 1, k e n d e t e g -
n e t ved, at den er 1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-
-4-oxo-7-(4-ethyl-3-methyl-1-piperaziny1)-3-quinolin-
carboxylsyre.

5 7. Forbindelse ifølge krav 1, k e n d e t e g -
n e t ved, at den er 1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-
-4-oxo-7-(4-ethyl-3,5-dimethyl-1-piperaziny1)-3-quinolin-
carboxylsyre.

8. Forbindelse ifølge krav 1, k e n d e t e g -
10 n e t ved, at den er 1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-
-4-oxo-7-(4-hydroxyethyl-3-methyl-1-piperaziny1)-3-quinol-
linicarboxylsyre.

9. 1-Cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(alkyl-
substitueret 1-piperaziny1)-3-quinolincarboxylsyre ifølge
15 krav 1 samt deres farmaceutisk anvendelige syreadditions-,
alkalimetal- og jordalkalimetalsalte og hydrater til behand-
ling af bakterielle sygdomme.

10. Lægemiddel, k e n d e t e g n e t ved, at det
indeholder mindst én forbindelse ifølge krav 1.

20 11. Fremgangsmåde til fremstilling af antibakterielle
midler, k e n d e t e g n e t ved, at forbindelser ifølge
krav 1 blandes med indifferente, ikke-toksiske, farmaceutisk
egnede bærestoffer.