



PATENTDIREKTORATET
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 1459/83

(22) Indleveringsdag: 30 mar 1983

(41) Alm. tilgængelig: 01 okt 1983

(44) Fremlagt: 25 nov 1991

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 31 mar 1982 US 363876 14 feb 1983 US 466095

(71) Ansøger: *STERLING DRUG INC.; 90 Park Avenue; New York; New York, US

(72) Opfinder: Mark Philip *Wentland; US, Denis Mahlon *Bailey; US

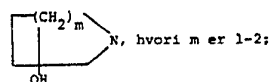
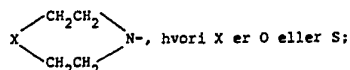
(51) Int.Cl.⁵ C 07 D 215/58
C 07 D 401/04
//C 07 D 401/04
C 07 D 211:00
C 07 D 215:00)
(C 07 D 401/04
C 07 D 207:00
C 07 D 215:00)
(C 07 D 401/04
C 07 D 215:00
C 07 D 243:00)

(74) Fuldmægtig: Hofman-Bang & Boutard A/S

(54) Analogifremgangsmåde til fremstilling af 6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinolincarboxylsyrederivater og udgangsmateriale til brug ved fremgangsmåden

(56) Fremdragne publikationer

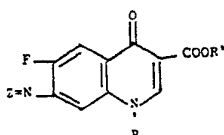
US pat. nr. 4292317, 4284629, 4146719

(57) Sammendrag:

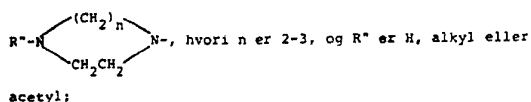
eller farmaceutisk acceptable salte eller alkalimetall- eller amsalte heraf, dersom R' betegner H, fremstilles ved omsætning af en forbindelse med formel II

1459-83

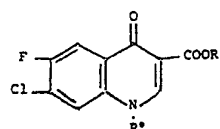
Quinolonforbindelser med formel I



hvor R er amino, alkylamino, 2-propenylamino, N-formylalkylamino eller di-alkylamino; R' er H eller alkyl, og Z=N- er en heterocyclisk gruppe



acetyl:



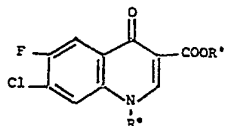
hvor R'' er amino, alkylamino, propenylamino eller di-alkylamino, med en forbindelse med formelen Z=NH, og at forbindelsen, dersom R er N-formylalkylamino, fremstilles ved formylering af forbindelsen I, hvor R er alkylamino, og at en eventuel forbindelse, hvor R' er H, esterificeres til den tilsvarende forbindelse, hvor R' er alkyl, og at en eventuel fri base omdannes til farmaceutisk acceptabelt syreadditionssalt, og at en fremstillet forbindelse, hvor R' betegner H, eventuelt omdannes til alkalimetall- eller amsalt heraf.

Forbindelserne er antibakterielt virkende midler, der kan anvendes over for såvel levende som ikke-levende systemer.

Forbindelser med formel II

fortsættes

1459-83

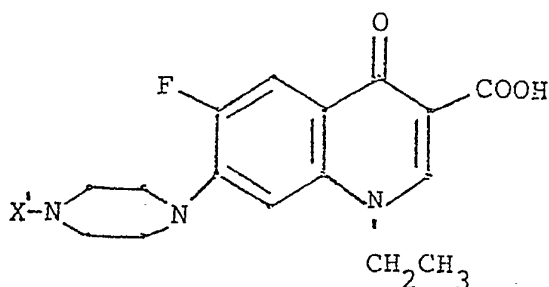


hvor R' betegner H eller alkyl, og R⁰ er amino, alkylamino, 2-propenylamino, di-alkylamino, N-formylamino, N-formylalkylamino eller N-formyl-2-propenylamino som sådant.

Forbindelserne er mellemprodukter ved fremstillingen af forbindelserne med formel I.

Den foreliggende opfindelse angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af hidtil ukendte 6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinolincarboxylsyrederivater, der udviser antibakteriel virkning. Fremgangsmåden ifølge opfindelsen er ejendommelig ved det i krav 1's kendetegnende del angivne. Desuden angår opfindelsen udgangsmaterialer til brug ved fremgangsmåden.

Visse 4-quinolon-3-carboxylsyrederivater, der er substitueret i 1-stillingen med en carbonhydridgruppe, er kendt for at være i besiddelse af antibakteriel virkning. Eksempler på sådanne forbindelser er de med formelen:



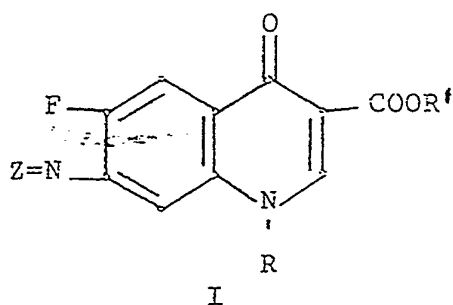
hvor X' betegner hydrogen (Kyorin Seiyaku USA patentskrift nr. 4 146 719) eller methyl (R. Bellon/Dainippon USA patentskrift nr. 4 292 317).

USA patentskrift nr. 4 284 629 omhandler 4-quinolon-3-carboxylsyre, der indeholder en tertiær aminosubstituent i 1-stillingen, og som angives at have antibakteriel virkning. Eksempler på disse forbindelser er 1-dimethylamino-6-nitro-2-methyl-4-quinolon-3-carboxylsyre, methylester (eksempel 4); 1-dimethylamino-7-chlor-6-nitro-2-methyl-4-quinolon-3-carboxylsyre, methylester (eksempel 5); og 1-dimethylamino-7-(n-butyl-mercapto)-6-nitro-2-methyl-4-quinolon-3-carboxylsyre, methylester (eksempel 17). Der er ingen omtale af forbindelser, der indeholder en he-

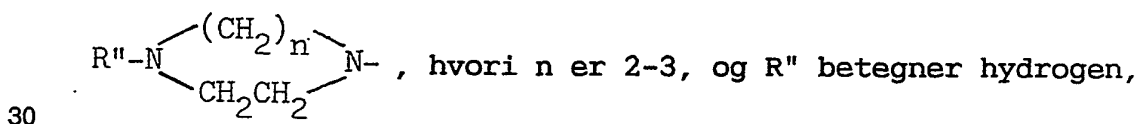
terocyclisk gruppe i 7-stillingen.

Det har nu overraskende vist sig, at forbindelserne med den i krav 1 angivne formel I udviser en højere antibakteriel virkning ved urinvejsinfektioner end de kendte forbindelser Pefloxacin og Norfloxacin, der er omhandlet i ovennævnte US patentskrift nr. 4 146 719 og nr. 4 292 317.

Den foreliggende opfindelse angår således en analogifremgangsmåde til fremstilling af 6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinolincarboxylsyrederivater med den almene formel I:

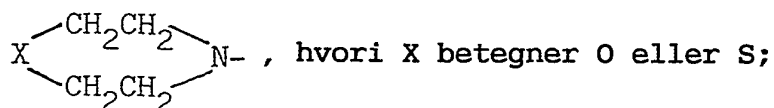


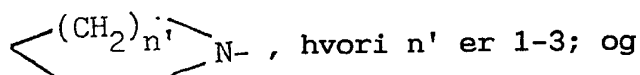
hvor R betegner amino, C_1 - C_3 alkylamino, 2-propenylamino, N-formyl- C_1 - C_3 -alkylamino eller di- C_1 - C_3 -alkylamino; R' betegner hydrogen eller C_1 - C_3 alkyl; og Z=N betegner den heterocycliske gruppe valgt blandt:



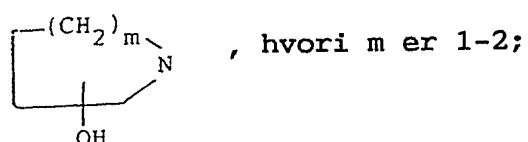
C_1 - C_3 alkyl eller acetyl;

35



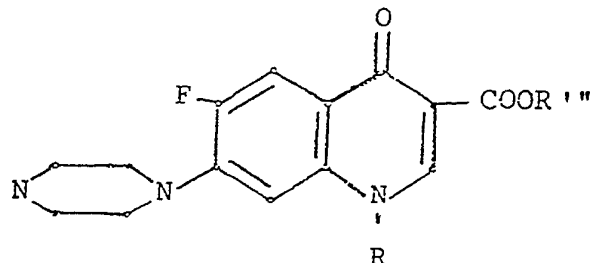


5



10 eller farmaceutisk acceptable syreadditionssalte heraf, eller alkalimetall- eller aminsalte af forbindelser med formelen I, hvori R' betegner hydrogen.

Foretrukne forbindelser med formelen I er de, hvori $Z=N-$ i
15 formel I betegner 1-piperazinyll eller 4- C_1 - C_3 -alkyl-1-piperazinyll med formelen IA:



IA

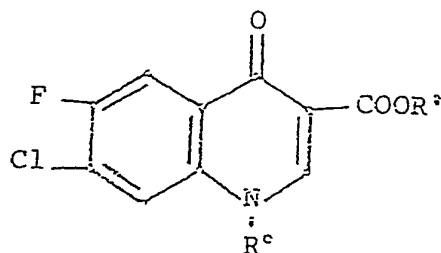
25

hvori R'' betegner hydrogen eller C_1 - C_3 alkyl og R og R' har ovenfor anførte betydninger. Særligt foretrukket er forbindelsen med formelen IA, hvori R betegner methylamino, R' betegner hydrogen, og R'' betegner methyl eller
30 farmaceutisk acceptable salte heraf.

Opfindelsen angår yderligere hidtil ukendte 4-quinolon-3-carboxylsyrederivater med den almene formel:

35

4



II

hvor R^1 betegner hydrogen eller C_1 - C_3 alkyl, og R^2 betegner amino, C_1 - C_3 alkylamino, 2-propenylamino eller di- C_1 - C_3 -alkylamino til brug som udgangsmateriale ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen.

De af forbindelserne med formlen I, der er aktive in vitro, men forholdsvis uvirksomme in vivo, kan anvendes til topisk påføring.

Forbindelser med formlen I kan anvendes i lægemiddelpræparater ved almindeligt anvendte farmaceutiske metoder: det vil sige ved opløsning eller opslæmning i et farmaceutisk acceptabelt bærestof, f.eks. vand, vandig alkohol, glycol, olieopløsning eller olie-vand emulsion til parenteral eller peroral administrering eller ved at inkorporere forbindelserne med formlen I i enhedsdosisform, f.eks. i kapsler eller tabletter til peroral administrering enten alene eller sammen med almindelige adjuvanter eller hjælpestoffer som f.eks. calciumcarbonat, stivelse, lactose, talkum, magnesiumstearat, acaciegummi og lignende.

En antibakteriel effektiv mængde af en forbindelse med formlen I kan anvendes i lægemiddelpræparater sammen med en eller flere farmaceutisk acceptable hjælpestoffer.

Man kan bekæmpe bakterier ved at bringe stedet, hvor bakterierne befinder sig, i kontakt med en antibakteriel effektiv mængde af en forbindelse med formlen I.

Forbindelser med formlen I fremstilles ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen ved at omsætte en forbindelse med

ovenstående formel II, hvori R^0 betegner amino, C_1-C_3 alkylamino, 2-propenylamino eller di- C_1-C_3 -alkylamino, med en forbindelse med formlen $Z=NH$, hvori $Z=N-$ har den ovenfor angivne betydning.

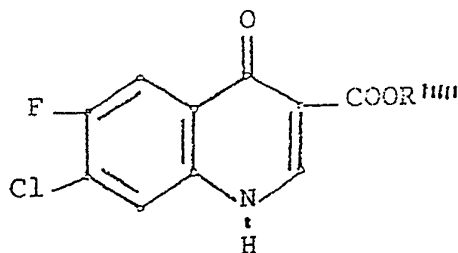
5

I definitionen for de variable i formel I og II ovenfor betegner udtrykket " C_1-C_3 alkyl" alkyl med fra 1 til 3 carbonatomer nemlig methyl, ethyl, propyl og isopropyl.

10

Aminogruppen indføres i 1-stillingen i quinolonkernen ved at behandle de kendte forbindelser med formlen:

15



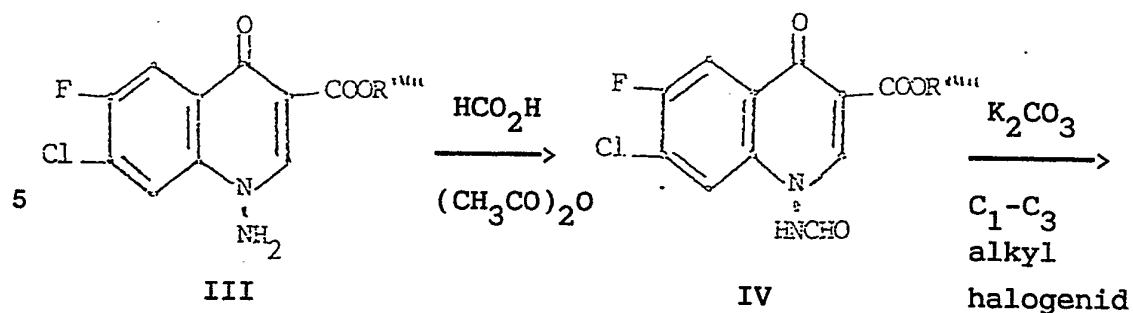
20

hvor R'' betegner lavere alkyl, med et aminerende middel f.eks. chloramin eller en O-arylhydroxylamin som f.eks. O-(2,4-dinitrophenyl)hydroxylamin $[2,4-(O_2N)_2C_6H_3ONH_2]$; jævnfør Tamura et al., J. Org. Chem. 38, 1239 (1973). Dette giver en forbindelse med formlen II, hvori R^0 betegner NH_2 , og R' betegner C_1-C_3 alkyl (formel III nedenfor). Omsætningen kan foretages ved stuetemperatur i et inert organisk opløsningsmiddel i nærværelse af en base som f.eks. kaliumcarbonat.

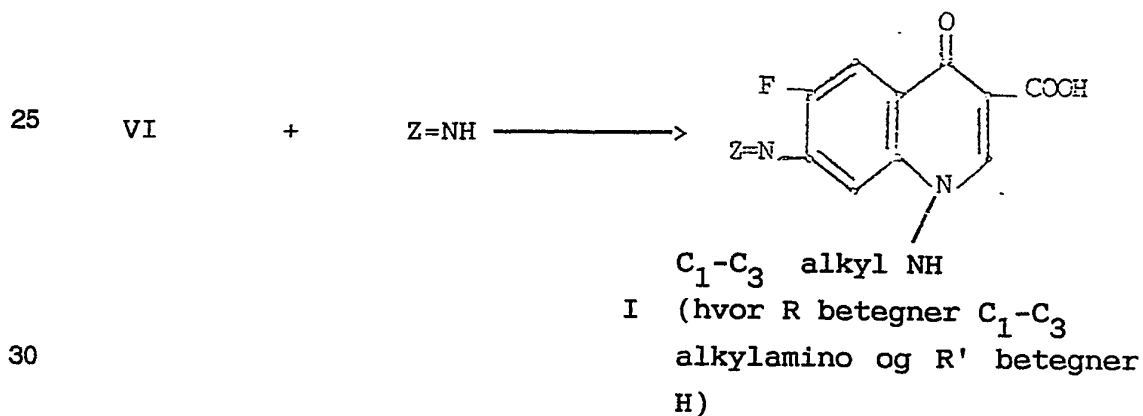
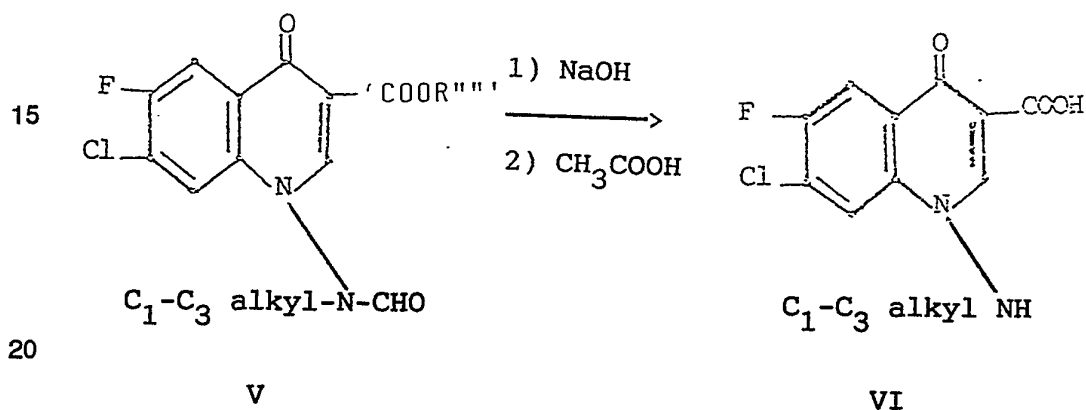
30

Totalsyntesen af forbindelser med formlen I, hvor R betegner lavere alkylamino, og R' betegner hydrogen, fremgår af følgende reaktionsskema:

35



10



35 hvori R' betegner $\text{C}_1\text{-C}_3$ alkyl og Z=N- har de ovenfor an-
givne betydninger.

Som det fremgår af reaktionsskemaet formyleres forbindelsen med formlen III med en blanding af myresyre og eddikesyreanhydrid til dannelsen af N-formylderivatet IV. Forbindelsen med formlen IV alkyleres herefter med et C_1-C_3 alkylhalogenid, fortrinsvis iodid eller bromid, i nærværelse af en base som f.eks. kaliumcarbonat, hvorved der dannes en $N-C_1-C_3$ -alkyl-N-formyl forbindelse med formlen V. Hydrolyse af denne forbindelse med en base som f.eks. natriumhydroxid og syrning af reaktionsblandingen giver $N-C_1-C_3$ -alkylcarboxylsyren med formlen VI.

Det sidste trin er omsætningen af en forbindelse med formlen VI med den udvalgte heterocycliske forbindelse, $Z=NH$, til dannelsen af en forbindelse med formlen I, hvori R betegner C_1-C_3 alkylamino, og R' betegner hydrogen. Omsætningen udføres ved at opvarme reaktanterne sammen ved en temperatur på mellem 100 °C og 150 °C i nærværelse af en syreacceptor til optagelse af dannet hydrogenchlorid ved reaktionen. Syreacceptoren kan være et alkalimetalcarbonat eller en tertiær amin som f.eks. pyridin, triethylamin eller (diisopropyl)ethylamin. Alternativt kan et overskud af den heterocycliske reaktant anvendes som syreacceptoren. En foretrukken fremgangsmåde er at varme en blanding af reaktanterne i pyridin ved tilbagesvalingstemperaturen eller et andet opløsningsmiddel som f.eks. 2-methoxyethanol, idet der anvendes fra 3 til 6 mol heterocyclisk reaktant pr. mol af forbindelsen VI.

Forbindelserne med formel I, hvori R betegner 2-propenylamino, fremstilles ved fuldstændig analog metode, idet der anvendes allylhalogenid i stedet for C_1-C_3 alkylhalogenidet for omdannelsen af forbindelsen med formlen IV til forbindelsen med formlen V.

Idet der atter henvises til førnævnte reaktionsskema, kan forbindelsen med formel III, (II, hvori R' betegner C_1-C_3 alkyl og R^0 betegner $-NH_2$), eventuelt hydrolyseres til

den fri syre (II, hvori R' betegner hydrogen og R⁰ betegner -NH₂). Denne kan formyleres til N-formyl-forbindelsen. Den efterfølgende alkylering af denne forbindelse vil imidlertid også esterificere carboxylgruppen til dannelsen af forbindelsen med formlen V (R'" betegner C₁-C₃ alkyl). C₁-C₃ alkylestere af forbindelsen med formlen VI kan fremstilles ved almindelig esterificeringsreaktioner eller ved selektiv hydrolyse af forbindelsen med formlen V. C₁-C₃ alkylestere af forbindelsen med formlen VI kan anvendes som mellemprodukter for fremstillingen af forbindelser med formlen I, hvori R' betegner C₁-C₃ alkyl; men da der er en tendens til dannelsen af amider ved omsætningen af estrene af forbindelsen med formlen VI med Z=NH, foretrækkes det at fremstille estrene med formlen I ved direkte esterificering af de frie syrer med formlen I.

Forbindelserne med formlen I, hvori R betegner amino (NH₂), fremstilles ved at omsætte mellemprodukterne med formlen II, hvori R⁰ er amino, og R' er hydrogen, med Z=NH.

Forbindelserne med formlen I, hvori R betegner N-formyl-alkylamino, fremstilles ved formylering af forbindelser med formel I, hvori R betegner alkylamino.

Forbindelserne med formel I, hvori R betegner di-alkylamino, fremstilles på følgende måde. En alkylester af forbindelser med formel VI N-alkyleres ved opvarmning med et di-alkylsulfat til dannelsen af en forbindelse med formel II, hvori R' betegner alkyl, og R⁰ betegner di-alkylamino. Hydrolyse med vandig alkali giver en forbindelse med formel II, hvori R' betegner hydrogen, og R⁰ betegner di-alkylamino. Sidstnævnte forbindelse omsættes herefter med den heterocycliske forbindelse, Z=NH, til opnåelse af forbindelser med formel I, hvori R betegner di-alkylami-

no. Det er klart, at denne syntesevej muliggør fremstillingen af forbindelser, hvori alkylgrupperne i di-alkyl-amino er forskellige f.eks. methyl-ethylamino.

5 Ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen tilvejebringes også farmaceutisk acceptable syreadditionssalte af forbindelserne med formlen I. Arten af syreadditionssaltet er uden betydning, forudsat at det stammer fra en syre, hvis anion i det væsentlige er uskadelig for den dyriske organisme. Eksempler på velegnede syreadditionssalte omfatter 10 hydrochloridet, hydrobromidet, sulfatet, methansulfonattet, maleatet, citratet, tartratet, p-toluensulfonattet, cyclohexansulfamatet og lignende. Skønt forbindelserne med formel I teoretisk er i besiddelse af mere end et basisk nitrogenatom, har forbindelserne en tendens til kun 15 at danne stabile mono-syreadditionssalte.

Forbindelserne med formel I, hvori R' betegner hydrogen, kan også fremstilles og anvendes i form af alkalimetal- eller aminsalte, fortrinsvis natrium-, kalium- eller N-methylglucaminsalte. 20

Følgende eksempler illustrerer opfindelsen nærmere. Præparation 1-7 illustrerer fremstilling af forbindelserne med formlen II og eksempel 1-23 fremgangsmåden ifølge opfindelsen. 25

Præparation 1

30 a) Ethyl-1-amino-7-chlor-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinolin-carboxylat [II; R' = C₂H₅, R⁰ = NH₂]

35 En blanding af 15,0 g (0,0556 mol) ethyl-7-chlor-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinolincarboxylat, 15,3 g (0,1112 mol) kaliumcarbonat og 500 ml dimethylformamid omrørtes 6 timer ved stuetemperatur. O-(2,4-dinitrophenyl)hydroxyl-

amin (14,3 g, 0,072 mol) tilsattes derefter, og reaktionsblandingen omrørtes i ca. 16 timer. Tyndtlagskromatografi (tlc) angav, at reaktionen ikke var løbet til ende, derfor tilsattes yderligere 5,0 g O-(2,4-dinitrophenyl)hydroxylamin, og omrøringen fortsattes i 2 timer. På dette tidspunkt tilsattes yderligere 2,8 g O-(2,4-dinitrophenyl)hydroxylamin, og omrøringen fortsattes igen yderligere 2 timer. Opløsningsmidlet fjernedes i vakuum ved 50 °C, og remanensen omrørtes 2 timer med 600 ml vand og filtreredes. Det fremkomne faste materiale opslæmmedes i 700 ml acetonitril, der kogte med tilbagesvaling, og der filtreredes. Filtratet gav ved udkrystallisation 5,4 g ethyl-1-amino-7-chlor-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinolincarboxylat med smp. 254-258 °C. Det faste materiale på filteret omkrystalliseredes med dimethylformamid, hvorved der yderligere opnåedes 6,7 g ren forbindelse; totaludbytte 12,1 g.

b) 1-amino-7-chlor-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinolincarboxylsyre [II; $R_O = NH_2$ og $R' = H$]

Natriumhydroxid (0,91 g, 0,0228 mol) opløses i 100 ml vand, og 2,6 g (0,091 mol) ethyl-1-amino-7-chlor-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinolincarboxylat tilsattes. Blandingen omrørtes på et vandbad i 2 timer, og den varme opløsning neutraliseredes med eddikesyre (1,6 ml). Suspensionen af fast materiale omrørtes ca. 16 timer ved stuetemperatur, og det faste materiale frafiltreredes og vaskedes med vand. Forbindelsen omkrystalliseredes med dimethylformamid, hvorved der opnåedes 2,0 g 1-amino-7-chlor-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinolincarboxylsyre som beigefarvet pulver med smp. 312-314 °C.

1-amino-7-chlor-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinolincarboxylsyre kan alternativt fremstilles ved aminering af 7-chlor-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinolincarboxylsyre

ved fremgangsmåden for præparation 1a). Sidstnævnte syre fremstilledes ved hydrolyse af ethyl-7-chlor-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinolincarboxylat med vandig natriumhydroxid, hvorved forbindelsen blev opnået som et farveløst fast materiale med smp. 274 °C (dekomponering).

Præparation 2

Fremstilling af en forbindelse II, hvor R⁰ = methylamino;
R' = hydrogen

a) Ethyl-7-chlor-6-fluor-1-(formylamino)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinolincarboxylat [IV; R'"" = C₂H₅]

Myresyre (24,5 ml, 0,625 mol) sættes dråbevis til 59 ml (0,625 mol) eddikesyreanhydrid under omrøring ved 0 °C. Efter tilsætningen omrørtes blandingen, der bestod af myresyre-eddikesyreanhydrid, 15 minutter ved 0 °C, og herefter 15 minutter ved 50 °C, hvorefter der atter afkøledes til 0 °C. Til blandingen sættes dråbevis en opløsning af 17,8 g (0,0625 mol) ethyl-1-amino-7-chlor-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinolincarboxylat (præparation 1a) i 130 ml myresyre. Reaktionsblandingen omrørtes ved stuetemperatur 3,5 dage. På dette tidspunkt viste tlc tilstedeværelsen af en ringe mængde udgangsmateriale; derfor sættes yderligere 48 ml blandet anhydrid til reaktionsblandingen, der herefter yderligere omrørtes i 6 timer. Det faste materiale frafiltreredes og vaskedes omhyggeligt med vand, hvorved opnåedes 19,65 g fast materiale. Dette omkrystalliseredes med en blanding af dime-thylformamid-ethanol og tørredes ved 110 °C over phosphorpentaoxid 2,5 dag, hvorved der opnåedes ethyl-7-chlor-6-fluor-1-(formylamino)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinolincarboxylat med smp. 263-264 °C (dekomponering).

På lignende måde kan 1-amino-7-chlor-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinolincarboxylsyre formyleres til opnåelse af 7-chlor-6-fluor-1-(formylamino)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinolincarboxylsyre.

5

b) Ethyl-7-chlor-6-fluor-1,4-dihydro-1-[(formyl)methylamino]-4-oxo-3-quinolincarboxylat [V; lavere alkyl = CH_3 , $\text{R}' = \text{C}_2\text{H}_5$]

10

En blanding af 14,65 g (0,047 mol) ethyl-7-chlor-6-fluor-1-(formylamino)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinolincarboxylat (præparation 2a), 12,9 g (0,094 mol) kaliumcarbonat og 200 ml dimethylformamid omrørtes 90 minutter ved 25 °C. Methyliodid (20,0 g, 0,141 mol) tilsattes herefter, og reaktionsblandingen omrørtes 90 minutter ved stuetemperatur. Dimethylformamiden fjernedes i højvakuum ved 50 °C, og remanensen udrystedes mellem 250 ml vand og 500 chloroform. Chloroformlaget fraskiltes og tørredes over vandfrit magnesiumsulfat. Der opnåedes ud fra chloroformopløsningen ved koncentrerings 13,8 g ethyl-7-chlor-6-fluor-1,4-dihydro-1-[(formyl)methylamino]-4-oxo-3-quinolincarboxylat med smp. 213-216 °C.

15

20

c) 7-chlor-6-fluor-1,4-dihydro-1-methylamino-4-oxo-3-quinolincarboxylsyre [II, $\text{R}^0 = \text{methylamino}$, $\text{R}' = \text{hydrogen}$]

25

En blanding af 11,8 g ethyl-7-chlor-6-fluor-1,4-dihydro-1-[(formyl)methylamino]-4-oxo-3-quinolincarboxylat (præparation 2b), 5,8 g natriumhydroxid og 300 ml vand omrørtes 2 timer på et vandbad. Reaktionsblandingen affarvedes med aktivt kul, og den varme opløsning syrnedes efter filtrering med 9,5 g eddikesyre. Blandingen omrørtes 30 minutter ved 0 °C, og det faste materiale frafiltreredes og vaskedes med vand. Forbindelsen omkrystalliseredes med

30

35

150 ml dimethylformamid, hvorved der opnåedes 8,7 g 7-chlor-6-fluor-1,4-dihydro-1-methylamino-4-oxo-3-quinolincarboxylsyre som lysegule krystaller med smp. 275-279 °C (dekomponering).

5

Præparation 3

Fremstilling af en forbindelse II, hvor R^0 = ethylamino;
 R' = hydrogen

10

a) Ethyl-7-chlor-6-fluor-1-[(formyl)ethylamino]-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinolincarboxylat [V; lavere alkyl = C_2H_5 , $R' = C_2H_5$]

15

Forbindelsen fremstilledes ud fra 12 g ethyl-7-chlor-6-fluor-1-(formylamino)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinolincarboxylat (præparation 2a), 10,5 g kaliumcarbonat og 9,4 ml ethyliodid i 163 ml dimethylformamid således som beskrevet under præparation 2b ovenfor. Der opnåedes 11,5 g af forbindelsen som et brunligt pulver med smp. 185-187 °C.

20

b) 7-chlor-1-ethylamino-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinolincarboxylsyre [II, R^0 = ethylamino, R' = hydrogen]

25

En opløsning af 10 g (0,029 mol) ethyl-7-chlor-6-fluor-1-[(formyl)ethylamino]-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinolincarboxylat (præparation 2b) i 260 ml absolut ethanol opvarmedes med tilbagesvaling, og en opløsning af 4,3 g (0,068 mol) 85% kaliumhydroxid i 14,4 ml vand tilsattes. Herefter tilsattes ca. 100 ml 95% ethanol, og reaktionsblandingen omrørtes under tilbagesvaling i 1 time. Blandingen filtreredes varmt, og det opsamlede faste materiale vaskedes med absolut ethanol og med ether og tørredes i vakuum ved 70 °C, hvorved der opnåedes 5,4 g 7-chlor-1-ethylamino-6-

30

35

fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinolincarboxylsyre i form af kaliumsaltet, hemihydrat med smp. 258 °C (dekomponering). Yderligere 3,8 g med smp. 260-262 °C opnåedes ud fra alkoholfiltraterne.

5

Præparation 4

Fremstilling af en forbindelse II, hvor R⁰ = propylamino; R' = hydrogen

10

a) Ethyl-7-chlor-6-fluor-1-[(formyl)propylamino]-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinolincarboxylat [V; lavere alkyl = (CH₂)₂CH₃, R' = C₂H₅]

15

Forbindelsen fremstilledes ud fra 12 g ethyl-7-chlor-6-fluor-1-(formylamino)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinolincarboxylat (præparation 2a), 10,5 g kaliumcarbonat og 10,6 ml n-propylbromid i 163 ml dimethylformamid således som beskrevet under præparation 2b ovenfor. Der opnåedes 12 g af forbindelsen som et lysegult pulver med smp. 185-187 °C.

20

b) 7-chlor-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1-propylamino-3-quinolincarboxylsyre [II; R⁰ = propylamino, R' = hydrogen]

25

Forbindelsen fremstilledes ud fra 10,5 g ethyl-7-chlor-6-fluor-1-[(formyl)propylamino]-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinolincarboxylat (præparation 4a) og 4,4 g 85% kaliumhydroxid i ethanolopløsning således som beskrevet under præparation 3b. Der opnåedes 5,7 g af forbindelsen i form af kaliumsaltet, hemihydrat med smp. 267 °C (dekomponering).

30

35

Præparation 5

Fremstilling af en forbindelse II, hvor $R^0 = 2\text{-propenyl-}$
amino; R' er hydrogen

5

Ethyl-7-chlor-6-fluor-1-[formyl(2-propenyl)amino-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinolincarboxylat [V; $R^0 = \text{OCH-N}(\text{CH}_2\text{CH} = \text{CH}_2)$; $R' = \text{C}_2\text{H}_5$]

10

Forbindelsen fremstilledes ud fra 10 g ethyl-7-chlor-6-fluor-1-(formylamino)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinolincarboxylat (præparation 2a), 8,8 g kaliumcarbonat og 8,4 ml allylbromid i 137 ml dimethylformamid således som beskrevet under præparation 2b ovenfor. Der opnåedes 9,4 g af forbindelsen som et brunligt pulver med smp. 178-182 °C.

15

7-Chlor-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1-(2-propenylamino)-3-quinolincarboxylsyre [II; $R' = \text{H}$, $R^0 = \text{HNCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$]

20

Forbindelsen fremstilledes ud fra 8,4 g ethyl-7-chlor-6-fluor-1-[formyl(2-propenyl)amino]-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinolincarboxylat og 5,5 g natriumhydroxid således som beskrevet under præparation 2c. Der opnåedes 6,96 g af forbindelsen i form af et hydrat (4:1) med smp. 240-242 °C.

25

Præparation 6

30

Ethyl-7-chlor-6-fluor-1,4-dihydro-1-methylamino-4-oxo-3-quinolincarboxylat [II; $R^0 = \text{CH}_3\text{NH}$, $R' = \text{C}_2\text{H}_5$]

35

En blanding af 148 g ethyl-7-chlor-6-fluor-1,4-dihydro-1-[(formyl)methylamino]-4-oxo-3-quinolincarboxylat, 70 g

natriumhydroxid og 3 liter vand omrørtes ved 60 °C i 3,5 time. På dette punkt indeholdt reaktionsblandingen betydelige mængder uopløseligt materiale, der frafiltreredes, hvorved opnåedes 23 g fast stof. Dette opslæmmedes i 2,5 liter kogende ethanol og filtreredes gennem en damptragt. Efter afkøling af filtratet udskiltes 12,4 g ethyl-7-chlor-6-fluor-1,4-dihydro-1-methylamino-4-oxo-3-quinolincarboxylat med smp. 202-207 °C. Yderligere omkrystallisation med ethanol gav en prøve som et brunligt pulver med smp. 206-209 °C.

Den tilsvarende methylester (II; $R^0 = CH_3NH$, $R' = CH_3$) med smp. 228-232 °C opnåedes ved transesterificering af ethylester med methanol.

15

Præparation 7

7-Chlor-1-dimethylamino-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinolincarboxylsyre [II; $R^0 = (CH_3)_2N$, $R' = H$]

20

En blanding af 5 g ethyl-7-chlor-6-fluor-1,4-dihydro-1-methylamino-4-oxo-3-quinolincarboxylat (præparation 5) og 50 ml dimethylsulfat omrørtes ca. 16 timer ved 100 °C. Reaktionsblandingen henstod herefter 2 dage ved stuetemperatur og udhældtes dernæst i 500 ml isvand indeholdende ca. 75 g kaliumcarbonat. Blandingen omrørtes 1 time, og det faste materiale frafiltreredes, opslæmmedes i tetrahydrofuran, opsamledes atter og tørredes, hvorved der opnåedes 1,3 g af forbindelsen med smp. 243-248 °C, der bestod af blandet ethyl- og methylester af 7-chlor-1-dimethyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinolincarboxylsyre. En 0,5 g portion af den blandede ester sættes til 13 ml vand indeholdende 0,128 g natriumhydroxid, og blandingen omrørtes 2 timer på et vandbad. Reaktionsblandingen filtreredes varmt og syrnedes med eddikesyre. Det faste udskilte materiale frafiltreredes, vaskedes med vand og tørre-

35

des i vakuum, hvorved der opnåedes 0,22 g 7-chlor-1-dimethylamino-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinolincarboxylsyre med smp. 255-256 °C.

5 EKSEMPEL 1

6-fluor-1,4-dihydro-1-methylamino-7-(4-methyl-1-piperazinyl)-4-oxo-3-quinolincarboxylsyre [IA; R = CH₃NH, R' = H
R'' = CH₃]

10

En blanding af 5,0 g (0,0185 mol) 7-chlor-6-fluor-1,4-dihydro-1-methylamino-4-oxo-3-quinolincarboxylsyre (præparation 2c), 7,4 g (0,0739 mol) N-methylpiperazin og 30 ml
15 pyridin opvarmedes med tilbagesvaling under nitrogen i 15 timer. Herefter afkøledes reaktionsblandingen, og det faste materiale frafiltrereredes og vaskedes med ether. 4,3 g af den fremstillede forbindelse omkrystalliseredes i 125 ml kogende dimethylformamid, der frafiltrereredes og
20 vaskedes med dimethylformamid og ether og tørredes ved 70 °C i højvakuum i 1 dag, hvorved der opnåedes 4,0 g 6-fluor-1,4-dihydro-1-methylamino-7-(4-methyl-1-piperazinyl)-4-oxo-3-quinolincarboxylsyre som farveløst pulver med smp. 299-301 °C (dekomponering).

25

6-fluor-1,4-dihydro-1-methylamino-7-(4-methyl-1-piperazinyl)-4-oxo-3-quinolincarboxylsyre omdannedes til monohydrochloridsalte med smp. over 300 °C ved kogning med en ækvimolær mængde vandig saltsyre.

30

6-fluor-1,4-dihydro-1-methylamino-7-(4-methyl-1-piperazinyl)-4-oxo-3-quinolincarboxylsyre omdannedes til methansulfonatsaltet med smp. 287-289 °C (dekomponering) ved at behandle forbindelsen med et ringe overskud af vandig methansulfonsyre, og når forbindelsen var fuldstændig opløst tilsattes acetone indtil udfældning af saltet. Saltet omkrystalliseredes med vandig acetonitril.

35

6-fluor-1,4-dihydro-1-methylamino-7-(4-methyl-1-piperazinyl)-4-oxo-3-quinolincarboxylsyre omdannedes til fumaratsaltet med smp. 253-254 °C (dekomponering) ved behandling af forbindelsen med en ækvimolær mængde fumarsyre i vandig medium. Saltet udfældede ved afkøling.

6-fluor-1,4-dihydro-1-methylamino-7-(4-methyl-1-piperazinyl)-4-oxo-3-quinolincarboxylsyre omdannedes til natriumsalt, monohydratet heraf med smp. 256 °C (dekomponering) ved behandling af forbindelsen med en ækvimolær mængde vandig natriumhydroxid indeholdende lidt ethanol for at hjælpe til opløsning. Forbindelsen, opnået ved afdampning af opløsningsmidlet, omkrystalliseredes med vandig acetone.

6-fluor-1,4-dihydro-1-methylamino-7-(4-methyl-1-piperazinyl)-4-oxo-3-quinolincarboxylsyre omdannedes til 4'-oxidet heraf med smp. 231 °C (dekomponering) ved behandling af en vandig opløsning af forbindelsens natriumsalt med 2 molækvivalenter hydrogenperoxid, idet der omrørtes 20 timer ved 45 °C. Opløsningen behandledes med 50 mg palladium-på-carbon katalysator for at fjerne overflødig hydrogenperoxid, og herefter syrnedes der til opnåelse af den oxiderede forbindelse. 4'-oxidet viste sig at have antibakteriel virkning in vitro over for E. coli (MIC = 16 mcg/ml), K. pneum. (MIC = 32 mcg/ml) og P. mirab. (MIC = 32 mcg/ml).

EKSEMPEL 1A

Fremstillingen af forbindelsen fra eksempel 1 udførtes i større målestok på følgende måde: en blanding af 52 g (0,192 mol) 7-chlor-6-fluor-1,4-dihydro-1-methylamino-4-oxo-3-quinolincarboxylsyre, 53 ml (0,478 mol) N-methylpiperazin og 260 ml pyridin opvarmedes 16 timer med tilbagesvaling. Herefter tilsattes yderligere 10 ml N-methylpiperazin, og der opvarmedes yderligere 6 timer med til-

bagesvaling. Reaktionsblandingen afkøledes, og det faste materiale frafiltreredes og vaskedes med kold pyridin og ether, hvorved der opnåedes 46 g fast materiale. Dette sloges sammen med en anden batch, hvor man gik ud fra 5 g 7-chlorforbindelse, og der omkrystalliseredes med dimethylformamid, vaskedes med kold dimethylformamid og ether og tørredes i vakuum ved 80 °C, hvorved der opnåedes 48,5 g 6-fluor-1,4-dihydro-1-methylamino-7-(4-methyl-1-piperaziny)-4-oxo-3-quinolincarboxylsyre med smp. over 300 °C.

EKSEMPEL 1B

Forbindelsen fra eksempel 1 fremstilledes i endnu større målestok på følgende måde: en blanding af 970 g 7-chlor-6-fluor-1,4-dihydro-1-methylamino-4-oxo-3-quinolincarb-oxylsyre, 1600 ml N-methylpiperazin og 8 l 2-methoxyethanol opvarmedes indtil tilbagesvaling (ca. 127 °C) i 3 timer. Efter 20 timer ved tilbagesvalingstemperatur afkøledes reaktionsblandingen til 10 °C og filtreredes. Filterkagen vaskedes med kold methoxyethanol, efterfulgt af methanol. Forbindelsen tørredes ved 40 °C, hvorved der opnåedes 925 g 6-fluor-1,4-dihydro-1-methylamino-7-(4-methyl-1-piperaziny)-4-oxo-3-quinolincarboxylsyre, der oprensedes i form af methansulfonatsaltet.

EKSEMPEL 2

1-Amino-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperaziny)-3-quinolincarboxylsyre [IA; R = NH₂, R' = H, R'' = H]

Forbindelsen fremstilledes ud fra 2,8 g 1-amino-7-chlor-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinolincarboxylsyre (præparation 1b) og 4,7 g piperazin i 150 ml pyridin således som beskrevet i eksempel 1A. Forbindelsen omdannedes til 4-methylbenzensulfonatsaltet med smp. 293-295 °C (dekomponering), når der omkrystalliseredes med vand.

EKSEMPEL 3

1-Amino-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(4-methyl-1-piperazin-
nyl)-3-quinolincarboxylsyre [IA; R = NH₂, R' = H, R'' =
CH₃]

Forbindelsen fremstilledes ud fra 2,3 g 1-amino-7-chlor-
6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinolincarboxylsyre (præpa-
ration 1b) og 3,6 g N-methylpiperazin i 125 ml pyridin
således som beskrevet under eksempel 1A. Den fremstillede
forbindelse (1,9 g) havde i form af et orange pulver smp.
303-306 °C (dekomponering), når der omkrystalliseredes
med dimethylformamid.

EKSEMPEL 4

6-fluor-1,4-dihydro-1-methylamino-4-oxo-7-(1-piperazin-
yl)-3-quinolincarboxylsyre [IA; R = CH₃NH, R' = H, R'' =
H]

Forbindelsen fremstilledes ud fra 20,3 g 7-chlor-6-fluor-
1,4-dihydro-1-methylamino-4-oxo-3-quinolincarboxylsyre
(præparation 2c) og 64,5 g piperazin i 850 ml pyridin så-
ledes som beskrevet i eksempel 1. Der opnåedes 17,9 g af
forbindelsen som et svagt gult fast materiale med smp.
288-290 °C (dekomponering), når der omkrystalliseredes
med dimethylformamid.

En prøve af ovennævnte forbindelse [IA; R = CH₃NH, R' og
R'' = H] behandledes med vandig p-methylbenzensulfonsyre,
hvorved der opnåedes 4-methylbenzensulfonatsaltet med
smp. 278-280 °C (dekomponering) med stråfarvede krystal-
ler, når der omkrystalliseredes med vand.

EKSEMPEL 5

1-Ethylamino-6-fluor-1,4-dihydro-7-(4-methyl-1-piperazinyl)-4-oxo-3-quinolincarboxylsyre [IA; R = C₂H₅NH, R' = H, R'' = CH₃]

Forbindelsen fremstilledes ud fra 4,7 g 7-chlor-1-ethylamino-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinolincarboxylsyre (præparation 3b) og 7,3 ml N-methylpiperazin i 18,5 ml pyridin således som beskrevet i eksempel 1. Der opnåedes 3,7 g af forbindelsen med smp. 255-256 °C.

EKSEMPEL 6

6-Fluor-1,4-dihydro-7-(4-methyl-1-piperazinyl)-4-oxo-1-propylamino-3-quinolincarboxylsyre [IA; R = CH₃(CH₂)NH, R' = H, R'' = CH₃]

Forbindelsen fremstilledes ud fra 5 g 7-chlor-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1-propylamino-3-quinolincarboxylsyre (præparation 4b) og 7,4 ml N-methylpiperazin i 19 ml pyridin således som beskrevet i eksempel 1. Der opnåedes 3,7 g af forbindelsen med smp. 210-212 °C.

EKSEMPEL 7

6-Fluor-1-dimethylamino-1,4-dihydro-7-(4-methyl-1-piperazinyl)-4-oxo-3-quinolincarboxylsyre [IA; R = (CH₃)₂N, R' = H, R'' = CH₃]

Forbindelsen fremstilledes ud fra 1,65 g 7-chlor-1-dimethylamino-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinolincarboxylsyre (præparation 6) og 2,64 ml N-methylpiperazin i 6,6 ml pyridin således som beskrevet i eksempel 1. Der opnåedes

0,9 g af forbindelsen med smp. 253-255 °C i form af et brunligt pulver.

EKSEMPEL 8

5

7-(4-ethyl-1-piperazinyl)-6-fluor-1,4-dihydro-1-methyl-amino-4-oxo-3-quinolincarboxylsyre [IA; R = CH₃NH, R' = H, R'' = C₂H₅]

10

Forbindelsen fremstilledes ud fra 3,5 g 7-chlor-6-fluor-1,4-dihydro-1-methylamino-4-oxo-3-quinolincarboxylsyre (præparation 2c) og 5,9 g N-ethylpiperazin i 14,4 ml pyridin således som beskrevet i eksempel 1. Der opnåedes 2,5 g af forbindelsen som et lysegult pulver med smp. 260 °C.

15

EKSEMPEL 9

20

Ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-1-methylamino-7-(4-methyl-1-piperazinyl)-4-oxo-3-quinolincarboxylat [IA; R = CH₃NH, R' = C₂H₅, R'' = CH₃]

25

En opslæmning af 3,5 g (0,0105 mol) 6-fluor-1,4-dihydro-1-methylamino-7-(4-methyl-1-piperazinyl)-4-oxo-3-quinolincarboxylsyre (fra eksempel 1) opvarmedes ved tilbagesvaling i 500 ml absolut ethanol under omrøring. Methansulfonsyre (3,1 g, 0,0313 mol) tilsattes, og den fremstillede klart gule opløsning opvarmedes ved tilbagesvaling i 3 dage. Ethanolen afdampedes, reanensen optoges i 50 ml vand, og opløsningen neutraliseredes ved gradvis tilsætning af natriumbicarbonat (6 g). Den udskilte forbindelse frafiltreredes og vaskedes med 200 ml vand. Til en opslæmning af forbindelsen i 30 ml vand sættes 1,2 g methansulfonsyre. Den fremstillede klart gule opløsning filtreredes og fortyndedes med 200 ml acetone, hvilket

30

35

bevirkede udkrystallisation af 3,0 g ethyl-6-fluor-1-methylamino-7-(4-methyl-1-piperaziny)-4-oxo-3-quinolincarboxylat i form af methansulfonatsaltet med smp. 255 °C (dekomponering) efter saltet var tørret i 1 dag ved 65 °C i vakuum.

EKSEMPEL 10

6-fluor-1,4-dihydro-1-methylamino-7-[4-(1-methylethyl)-1-piperaziny]-4-oxo-3-quinolincarboxylsyre [IA; R = CH₃NH, R' = H, R'' = (CH₃)₂CH]

Forbindelsen fremstilledes ud fra 5 g 7-chlor-6-fluor-1,4-dihydro-1-methylamino-4-oxo-3-quinolincarboxylsyre (præparation 2c) og 14,6 g N-isopropylpiperazindihydrochlorid således som beskrevet i eksempel 1, bortset fra at (diisopropyl)ethylamin (70 ml) anvendtes i stedet for pyridin. Der fremstilledes 2,4 g af forbindelsen som et gråligt-brunt fast stof med smp. 245-250 °C.

EKSEMPEL 11

6-Fluor-1,4-dihydro-1-methylamino-4-oxo-7-(4-propyl-1-piperaziny)-3-quinolincarboxylsyre [IA; R = CH₃NH, R' = H, R'' = CH₃CH₂CH₂]

Forbindelsen fremstilledes ud fra 5 g 7-fluor-6-fluor-1,4-dihydro-1-methylamino-4-oxo-3-quinolincarboxylsyre (præparation 2c) og 21,5 g N-propylpiperazindihydrobromid således som beskrevet i eksempel 1, bortset fra at (diisopropyl)ethylamin (45 ml) anvendtes i stedet for pyridin. Der opnåedes 4,8 g af forbindelsen med smp. 272-277 °C.

EKSEMPEL 12

5 6-Fluor-1,4-dihydro-7-(4-methyl-1-piperazinyl)-4-oxo-1-(2-propenylamino)-3-quinolincarboxylsyre [IA; $R = CH_2 = CHCH_2NH$, $R' = H$, $R'' = CH_3$]

10 Forbindelsen fremstilledes ud fra 5,9 g 7-chlor-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1-(2-propenylamino)-3-quinolincarboxylsyre (præparation 5) og 8,7 ml N-methylpiperazin i 22,3 ml pyridin således som beskrevet i eksempel 1. 2,8 g opnåedes som et lysegult pulver med smp. 220-222 °C.

EKSEMPEL 13

15 6-Fluor-1,4-dihydro-1-methylamino-7-(4-morpholinyl)-4-oxo-3-quinolincarboxylsyre [I; $R = CH_3NH$, $R' = H$, $Z=NB = 4$ -morpholinyl]

20 Forbindelsen fremstilledes ud fra 5 g 7-chlor-6-fluor-1,4-dihydro-1-methylamino-4-oxo-3-quinolincarboxylsyre (præparation 2c) og 10 ml morpholin i 40 ml pyridin som beskrevet i eksempel 1. Der opnåedes 3,7 g af forbindelsen som et farveløst til lysegult pulver med smp. 288-289 °C.

EKSEMPEL 14

30 7-(4-Acetyl-1-piperazinyl)-6-fluor-1,4-dihydro-1-methylamino-4-oxo-3-quinolincarboxylsyre [I; $R = CH_3NH$, $R' = H$, $Z=N = 4$ -acetyl-1-piperazinyl]

35 Forbindelsen fremstilledes ud fra 4,3 g 7-chlor-6-fluor-1,4-dihydro-1-methylamino-4-oxo-3-quinolincarboxylsyre (præparation 2c) og 6,5 g N-acetylpiperazin i 35 ml pyri-

din som beskrevet i eksempel 1. Der opnåedes 3 g af forbindelsen med smp. 295-300 °C.

EKSEMPEL 15

5

6-fluor-1,4-dihydro-1-methylamino-4-oxo-7-(1-piperidinyl)-3-quinolincarboxylsyre [I; R = CH₃NH, R' = H, Z=N = 1-piperidinyl]

10

Forbindelsen fremstilledes ud fra 4,8 g 7-chlor-6-fluor-1,4-dihydro-1-methylamino-4-oxo-3-quinolincarboxylsyre (præparation 2c) og 14,8 ml piperidin i 50 ml pyridin således som beskrevet i eksempel 1. Der opnåedes 1,7 g af forbindelsen med smp. 208-211 °C, når der omkrystalliseredes med dimethylformamid.

15

EKSEMPEL 16

20

6-fluor-1,4-dihydro-1-methylamino-4-oxo-7-(1-pyrrolidinyl)-3-quinolincarboxylsyre [I; R = CH₃NH, R' = H, Z=N = 1-pyrrolidinyl]

25

Forbindelsen fremstilledes ud fra 5 g 7-chlor-6-fluor-1,4-dihydro-1-methylamino-4-oxo-3-quinolincarboxylsyre (præparation 2c) og 12,5 ml pyrrolidin i 50 ml pyridin som beskrevet i eksempel 1. Der opnåedes 2,3 g af forbindelsen som et gult pulver med smp. 314-318 °C, dersom der omkrystalliseredes med dimethylformamid.

30

EKSEMPEL 17

6-fluor-1,4-dihydro-7-(4-hydroxy-1-piperidiny1)-1-methyl-
amino-4-oxo-3-quinolincarboxylsyre [I; R = CH₃NH, R' = H,
5 Z=N = 4-hydroxy-1-piperidiny1]

Forbindelsen fremstilledes ud fra 5 g 7-chlor-6-fluor-
1,4-dihydro-1-methylamino-4-oxo-3-quinolincarboxylsyre
10 (præparation 2c) og 7,2 g 4-hydroxypiperidin i 30 ml py-
ridin som beskrevet i eksempel 1. Der opnåedes 2,6 g af
forbindelsen som et farveløst til lysegult pulver med
smp. 230-236 °C, dersom der omkrystalliseredes med dime-
thylformamid.

EKSEMPEL 18

6-fluor-1,4-dihydro-7-(3-hydroxy-1-piperidiny1)-1-methyl-
amino-4-oxo-3-quinolincarboxylsyre [I; R = CH₃NH, R' = H,
20 Z=N = 3-hydroxy-1-piperidiny1]

Forbindelsen fremstilledes ud fra 5 g 7-chlor-6-fluor-
1,4-dihydro-1-methylamino-4-oxo-3-quinolincarboxylsyre
25 (præparation 2c) og 7,2 g 3-hydroxypiperidin i 30 ml py-
ridin som beskrevet i eksempel 1. Der opnåedes 1,8 g af
forbindelsen med smp. 180 °C, dersom der først omkrystal-
liseredes med eddikesyre og derefter med acetonitril.

EKSEMPEL 19

5 6-fluor-7-(hexahydro-1H-1,4-diazepin-1-yl)-1,4-dihydro-1-methylamino-4-oxo-3-quinolincarboxylsyre [I; R = CH₃NH, R" = H, Z=N = hexahydro-1H-1,4-diazepin-1-yl]

10 Forbindelsen fremstilledes ud fra 6 g 7-chlor-6-fluor-1,4-dihydro-1-methylamino-4-oxo-3-quinolincarboxylsyre (præparation 2c) og 22 g hexahydro-1,4-diazepin i 240 ml pyridin således som beskrevet i eksempel 1. Der opnåedes 1,3 g af forbindelsen i form af hydrochloridet som et gult pulver med smp. 305 °C (dekomponering).

15 EKSEMPEL 20

20 6-fluor-7-(hexahydro-4-methyl-1H-1,4-diazepin-1-yl)-1,4-dihydro-1-methylamino-4-oxo-3-quinolincarboxylsyre [I; R = CH₃NH, R" = H, Z=N = hexahydro-4-methyl-1H-1,4-diazepin-1-yl]

25 Forbindelsen fremstilledes ud fra 5 g 7-chlor-6-fluor-1,4-dihydro-1-methylamino-4-oxo-3-quinolincarboxylsyre (præparation 2c) og 8,3 g hexahydro-4-methyl-1,4-diazepin i 30 ml pyridin som beskrevet i eksempel 1. Der opnåedes 1,7 g af forbindelsen i form af hydrochloridhemihydratet som et svagt lysegult pulver med smp. 288 °C.

30

35

EKSEMPEL 21

6-fluor-1,4-dihydro-1-methylamino-4-oxo-7-(4-thiomorpho-
linyl)-3-quinolincarboxylsyre [I; R = CH₃NH, R" = H, Z=N
= 4-thiomorpholinyl]

Forbindelsen fremstilledes ud fra 5 g 7-chlor-6-fluor-
1,4-dihydro-1-methylamino-4-oxo-3-quinolincarboxylsyre
(præparation 2c) og 6,5 ml thiomorpholin i 80 ml pyridin
som beskrevet i eksempel 1. Der opnåedes 2 g af forbin-
delsen som et svagt lysegult fast stof med smp. 260-261
°C, dersom der omkrystalliseredes med dimethylformamid.

EKSEMPEL 22

6-fluor-1,4-dihydro-7-(3-hydroxy-1-pyrrolidinyl)-1-me-
thylamino-4-oxo-3-quinolincarboxylsyre [I; R = CH₃NH, R"
= H, Z=N = 3-hydroxy-1-pyrrolidinyl]

Forbindelsen fremstilledes ud fra 7,7 g 7-chlor-6-fluor-
1,4-dihydro-1-methylamino-4-oxo-3-quinolincarboxylsyre
(præparation 2c) og 9,75 g 3-hydroxypyrrolidin i 30 ml
pyridin som beskrevet i eksempel 1. Der opnåedes 4,7 g af
forbindelsen som et gult pulver med smp. 319-321 °C (de-
komponering), dersom der omkrystalliseredes med dimethyl-
formamid.

EKSEMPEL 23

6-fluor-1-(N-formylmethylamino)-1,4-dihydro-7-(4-methyl-
 1-piperaziny1)-4-oxo-3-quinolincarboxylsyre [I; R =
 5 CH_3NCHO , $\text{R}' = \text{H}$, $\text{R}'' = \text{CH}_3$]

6-fluor-1-methylamino-1,4-dihydro-7-(4-methyl-1-piperazi-
 nyl)-4-oxo-3-quinolincarboxylsyre (eksempel 1) (2,7 g)
 10 sættes til det blandede myresyre-eddikesyreanhydrid frem-
 stillet ud fra 3,9 g 96%-ig myresyre og 8,3 g eddikesyre-
 anhydrid. Reaktionsblandingen omrørtes 16 timer ved stue-
 temperatur og koncentreredes herefter i vakuum. Den faste
 remanens opløstes i 50 ml vand, og opløsningen indstille-
 15 des til basisk reaktion med pyridin. Det faste materiale
 frafiltreredes og omkrystalliseredes med acetonitril,
 hvorved der opnåedes 2,0 g 6-fluor-1-(N-formylmethylami-
 no)-1,4-dihydro-7-(4-methyl-1-piperaziny1)-4-oxo-3-quino-
 lincarboxylsyre som et cremefarve pulver med smp. 252-253
 20 °C (dekomponering).

Den antibakterielle virkning af forbindelserne med form-
 len I in vitro bestemtes ved almindelige rækkefortyn-
 dingsmetoder. Bakteriekulturerne dyrkedes i tryptosephos-
 25 phatbouillon eller hjerne-hjertefusionsbouillon (indehol-
 dende varmeinaktiveret normalt hesteserum til afprøvning
 af *S. pyogenes*) natten over ved 37 °C og fortyndedes her-
 efter i dobbeltstyrkebouillon til opnåelse af bakterie-
 inocula på ca. 2×10^5 celler/ml. Vandige opløsninger af
 30 forbindelserne med formlen I fremstilledes ved at opløse
 den fri syre i 0,5 N natriumhydroxid. Opløsningerne for-
 tyndedes med sterilt destilleret vand til 1000 µg/ml af
 forbindelsen udtrykt som den fri syre. Tofoldsrækkefor-
 tyndinger af stamopløsningerne af forbindelsen fremstil-
 35 ledes i vand, og 0,5 ml af hver fortynding overførtes til
 reagensglassæt, et sæt for hver bakterieinoculum. Hvert
 reagensglas tilsåedes herefter med 0,5 ml af den pågæl-

dende kultur, hvilket gav en slutkoncentration af bakterier på ca. 1×10^5 celler/ml. Den minimum hæmmende koncentration (MIC) defineredes som den laveste koncentration af forsøgsforbindelsen, der synligt hæmmede bakterievæksten, idet den registreredes efter 18-20 timers statisk inkubation ved 37 °C. Resultaterne er angivet i tabel I:

10

15

20

25

30

35

TABEL I

Minimum hæmmende koncentration ($\mu\text{g/ml}$)

Bakterie	Forbindelse fra eksempel nr.							
	1	2	3	4	5	6	7	8
Staphylococcus aureus Smith	3,9	31,3	7,8	2,0	3,9	15,6	3,9	1,0
Streptococcus pyogenes C203	7,8	250	62,5	7,8	31,3	125	31,3	3,9
Escherichia coli Vogel	0,25	3,9	2,0	1,0	0,5	2,0	0,5	0,5
Klebsiella pneumoniae 39645	0,25	7,8	2,0	1,0	0,5	2,0	2,0	0,5
Proteus mirabilis MGH-1	0,5	7,8	2,0	0,5	3,9	31,3	2,0	1,0
Proteus vulgaris 9920	0,125	3,9	1,0	0,25	0,25	2,0	0,12	0,25
Pseudomonas aeruginosa MGH-2	1,0	62,5	15,6	1,0	7,8	31,3	2,0	2,0

TABEL I (fortsat)

Minimum hæmmende koncentration ($\mu\text{g/ml}$)

Bakterie	9	10	Forbindelse fra eksempel nr.				14	15	16
			11	12	13				
Staphylococcus aureus Smith	500	2	1,95	7,8	1,0	3,9	1,95	0,5	
Streptococcus pyogenes C203	>500	4	7,8	62,5	15,6	31,3	>7,8	>7,8	
Escherichia coli Vogel	62,5	0,5	0,25	1,0	0,5	15,6	3,9	1,0	
Klebsiella pneumoniae 39645	62,5	0,5	0,5	1,95	1,95	7,8	7,8	3,9	
Proteus mirabilis MGH-1	12,5	4	1,0	7,8	3,9	15,6	7,8	3,9	
Proteus vulgaris 9920	31,3		0,25	1,0	0,125	1,95	0,5	0,5	
Pseudomonas aeruginosa MGH-2	500	8	7,8	15,6	15,6	62,5	>7,8	>7,8	

TABEL I (fortsat)

Minimum hæmmende koncentration ($\mu\text{g/ml}$)

Bakterie	17	18	Forbindelse fra eksempel nr.			22	23
			19	20	21		
Staphylococcus aureus Smith	1,95	1,95	7,8	4	0,5	1	15,6
Streptococcus pyogenes C203	31,3	15,6	31,3	32	>8	16	250
Escherichia coli Vogel	1,95	3,9	3,9	2	0,5	1	1,95
Klebsiella pneumoniae 39645	7,8	7,8	15,6	4	0,5	4	1,95
Proteus mirabilis MGH-1	3,9	7,8	1,95	2	2	1	3,9
Proteus vulgaris 9920	0,125	0,25	1,0				1,0
Pseudomonas aeruginosa MGH-2	7,8	31,3	7,8	4	4	4	7,8

Den antibakterielle virkning af de omhandlede forbindelser in vivo bestemtes på hunmus, der vejede 18-20 g hver, efter følgende metode:

5 Vandige opløsninger af de forbindelser, der skulle undersøges, fremstilledes ved at opløse den fri syreform i fortyndet natriumhydroxid og fortynde opløsningen med destilleret vand til det ønskede rumfang.

10 Kulturer af *Escherichia coli* Vogel fremstillet i hjerne-hjerteinfusionsbouillon, kulturer af *Klebsiella pneumoniae* 39645 dyrket i tryptosephosphatbouillon med 5% kaninserum fortyndet i den samme bouillon og kulturer af *Pseudomonas aeruginosa* MGH-2 dyrket på hjerne-hjerte in-
15 fusionsagar og opslæmmet i fysiologisk saltvand anvendtes til at inficere musene på følgende måde:

E. coli og *P. aeruginosa*: mus podedes intraperitonealt med 0,5 ml forsøgsinoculum af den pågældende bakterie
20 (henholdsvis $1,87 \times 10^7$ og 5×10^6 celler/ml).

K. pneumoniae: mus podedes intramuskulært i det højre bagben med 0,2 ml af det bakterielle forsøgsinoculum
($2,05 \times 10^4$ celler/ml).

25 Mus inficeret med *E. coli* medikamenteredes en gang (0,5 ml) en halv time efter infektionen, idet forsøgsforbindelsen administreredes enten subkutant (s.c.) eller peroralt (p.o.). Døde mus registreredes dagligt i 7 dage.

30 Mus inficeret med *K. pneumoniae* medikamenteredes til følgende tider: 17 timer og 1 time inden infektionen, 6 timer efter infektion og 2 gange om dagen i de næste 3 dage. Forsøgsforbindelsen administreredes både subkutant
35 (0,2 ml) og peroralt (0,5 ml). Døde mus registreredes dagligt i 14 dage.

Mus inficeret med *P. aeruginosa* medikamenteredes en halv, 4 og 7 timer efter infektionen. Forsøgsforbindelserne administreredes enten subkutant (0,2 ml) eller peroralt (0,5 ml). Døde mus registreredes i 7 dage.

5

Grupper med 10 mus i hver blev behandlet med 4 eller 5 doser; idet 5 doser blev udeladt, dersom der registreredes aktivitet allerede efter 4 doser. Antallet af overlevne dyr registreredes i hver gruppe. Den 50% beskyttende dosisværdi (PD_{50} mg/kg) beregnedes herefter. Resultaterne er angivet i tabel II:

10

15

20

25

30

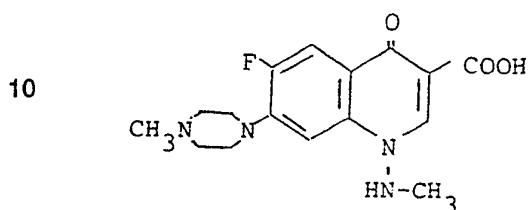
35

TABEL IIBeskyttende dosis (PD₅₀, mg/kg)

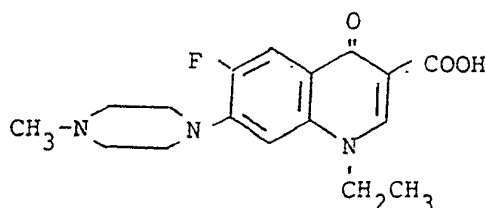
5	Forbin-						
	delse						
	fra eksem-		E. coli		K. pneumoniae		P. aeruginosa
	pel nr.	s.c.	p.o.	s.c.	p.o.	s.c.	p.o.
10	1	0,55	1,03	8,8	10,6	2,50	3,13
	2	>200		>200			
	3	3,13		30,5			
	4	0,32		6,25		0,46	
15	5	4,1		90			
	6	32		>200			
	7	1,66		29			
	8	1,4		15,1			
	9	4,4		>200			
20	10	0,55		50			
	11	14,8		81,5			
	12	18,9		141			
	13	16,3		200			
	14	100		100			
25	15	>200		>200			
	16	>200		>200			
	17	12,5		200			
	18	38		>200			
	19	2,5		>50			
30	20	3,6		33			
	21	>200					
	22	10,4		118			
	23	10,4		>200			

Sammenligningsforsøg

For at demonstrere den fordelagtige virkning af forbindelserne fremstillet ifølge opfindelsen, blev der udført
 5 sammenligningsforsøg med følgende forbindelser:

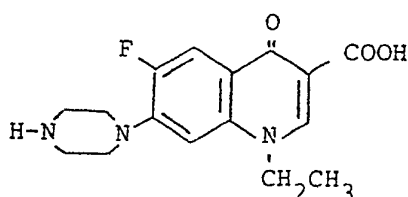


Amifloxacin (Win 49,375)
 (forbindelse med formel I)

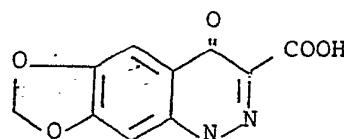


Pefloxacin
 (US patent 4.292.317)

15



20 Norfloxacin
 (US patent 4.146.719)



Cinoxacin
 (US patent 3.669.965)

25 Tegningens figur 1-3 illustrerer grafisk de opnåede resultater, hvor

fig. 1 illustrerer urinudskillelse hos hunrotter ved 20 mg/kg p.o. (oralt). Den grafiske fremstilling viser koncentrationen af lægemiddel i mikrogram pr. ml i urinen til de angivne tider efter medikamentering. Den viser, at
 30 forbindelsen Win 49375-3, det vandopløselige methansulfonatsalt af Win 49375, der indeholder 1 mol $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$ pr. mol base, giver en væsentlig større koncentration end
 35 hvad der er tilfældet for pefloxacin eller norfloxacin,

fig. 2 illustrerer den kumulative urinudskillelse hos hunrotter ved 20 mg/kg p.o. Denne grafiske fremstilling viser den totale udskillelse af lægemidler i mg til de angivne tider efter medikamentering. Den viser at forbindelsen Win 43375-3 udskilles i væsentlig større mængder end hvad der er tilfældet for pefloxacin eller norfloxacin og

fig. 3 illustrerer den antibakterielle aktivitet i rotteurin 4-8 timer post medikamentering ved 20 mg/kg p.o. Denne grafiske fremstilling viser den maksimum hæmmende fortynding på en logaritmisk skala overfor fem forskellige bakteriestammer, og viser at forbindelsen Win 49375 er væsentlig mere aktiv end pefloxacin (PEF), norfloxacin eller cinoxacin (CIN).

Den antibakterielle virkning i urinen fra 6-fluor-1,4-dihydro-1-methylamino-7-(4-methyl-1-piperazinyl)-4-oxo-3-quinolincarboxylsyre-behandlede rotter (20 mg/kg; peroralt) var fra 2 til 2000 gange større end den antibakterielle virkning hos rotter, der var behandlet med trimetoprim/sulfamethoxazol (40 mg/kg; peroralt) overfor både gram-negative og gram-positive bakterier.

Opstigende pyelonephritis hos rotter, der var induceret med *E. coli*, blev signifikant reduceret (konfidensintervallet $p = 0,001$) ved peroral indgift af den ovenfor omtalte forbindelse fremstilles ifølge opfindelsen i forhold til ikke-behandlede kontroller, dersom der registreredes bakterieniveauer i nyre- og urinvejsvæv.

Endelig var hyppigheden af resistente mutanter og *E. coli* overfor den omhandlede forbindelse ca. 1×10^{-9} , og der kunne ikke selekteres resistente mutanter fra tæt voksende populationer (1×10^{10}), dersom bakterierne blev udstrøget på agar indeholdende ≥ 5 kg/ml af forbindelsen fremstillet ifølge opfindelsen. Den ringe tendens til resistensdannelse

er af afgørende betydning ved udvælgelsen af antibakterielle midler.

5

10

15

20

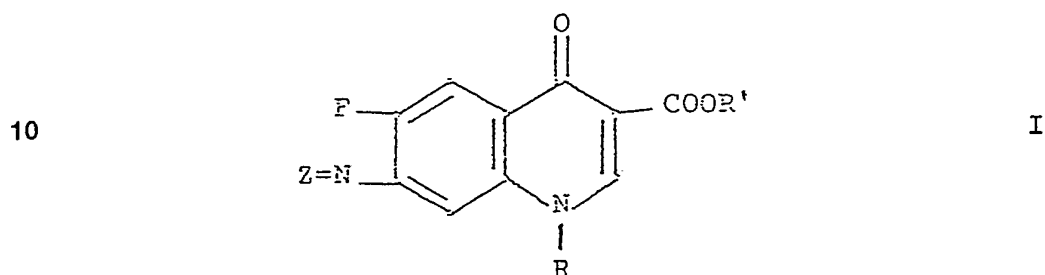
25

30

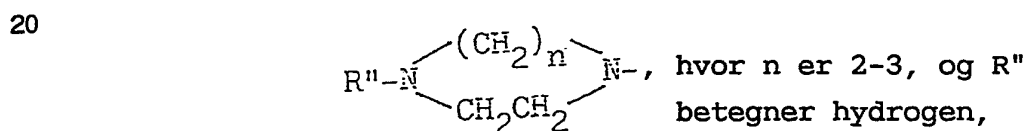
35

P a t e n t k r a v :

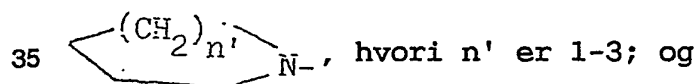
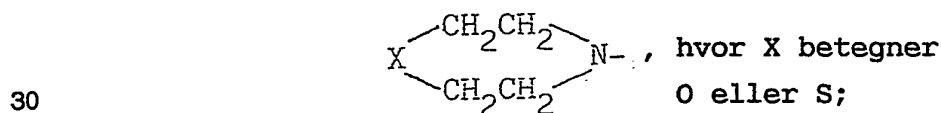
1. Analogifremgangsmåde til fremstilling af 6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinolincarboxylsyre-derivater med den almene formel



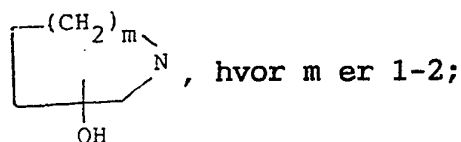
- 15 hvori R betegner amino, C₁-C₃-alkylamino, 2-propenylamino, N-formyl-C₁-C₃-alkylamino eller di-C₁-C₃-alkylamino; R' betegner hydrogen eller C₁-C₃-alkyl; og Z=N- betegner en heterocyclisk gruppe valgt blandt:



- 25 C₁-C₃-alkyl eller acetyl;



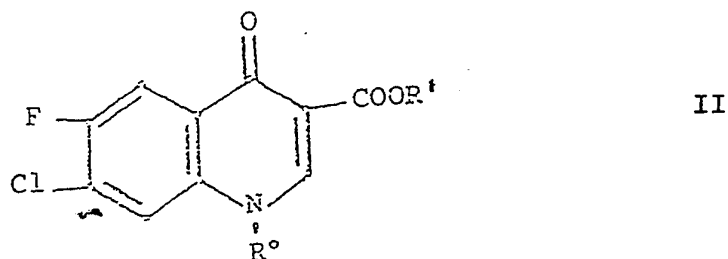
5



10

eller farmaceutisk acceptable syreadditionssalte heraf eller alkalimetal- eller aminsalte af forbindelser, hvori R' betegner hydrogen, k e n d e t e g n e t ved, at man omsætter en forbindelse med den almene formel

15



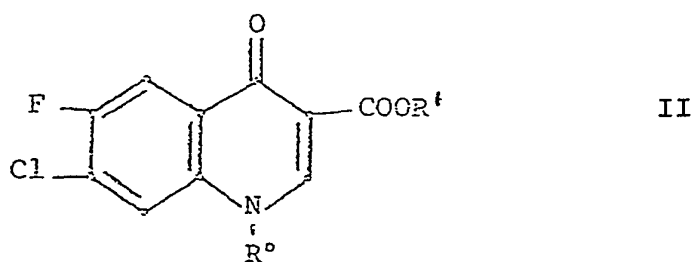
20

hvori R' har den ovenfor angivne betydning, og hvori R⁰ betegner amino, C₁-C₃ alkylamino, 2-propenylamino eller di-C₁-C₃-alkylamino, med en tilsvarende forbindelse med formelen Z=NH, hvori Z-N har den ovenfor angivne betydning, at man eventuelt for at fremstille en forbindelse, hvori R betegner N-formyl-C₁-C₃-alkylamino, formylerer en fremstillet forbindelse med formel I, hvori R betegner C₁-C₃-alkylamino, at man eventuelt esterificerer en fremstillet forbindelse med formel I, hvori R' betegner hydrogen, for at fremstille den tilsvarende forbindelse, hvori R' betegner C₁-C₃ alkyl, at man eventuelt omdanner en fremstillet fri base til et farmaceutisk acceptabelt syreadditionssalt heraf, og at man eventuelt omdanner en fremstillet forbindelse, hvori R' betegner hydrogen, til et alkalimetal- eller aminsalt heraf.

2. Analogifremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g -
n e t ved, at man fremstiller 6-fluor-1,4-dihydro-1-me-
thylamino-7-(4-methyl-1-piperazinyl)-4-oxo-3-quinolin-
carboxylsyre eller et farmaceutisk acceptabelt salt her-
af.

3. Analogifremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g -
n e t ved, at man fremstiller 6-fluor-1,4-dihydro-1-me-
thylamino-4-oxo-7-(piperazinyl)-3-quinolincarboxylsyre.

4. 4-Quinolon-3-carboxylsyrederivat til anvendelse som
udgangsmateriale ved fremgangsmåden ifølge krav 1,
k e n d e t e g n e t ved, at det har den almene formel



hvor R' betegner hydrogen eller C_1 - C_3 -alkyl, og R'' be-
tegner amino, C_1 - C_3 -alkylamino, 2-propenylamino eller di-
 C_1 - C_3 -alkylamino.

FIG. 1

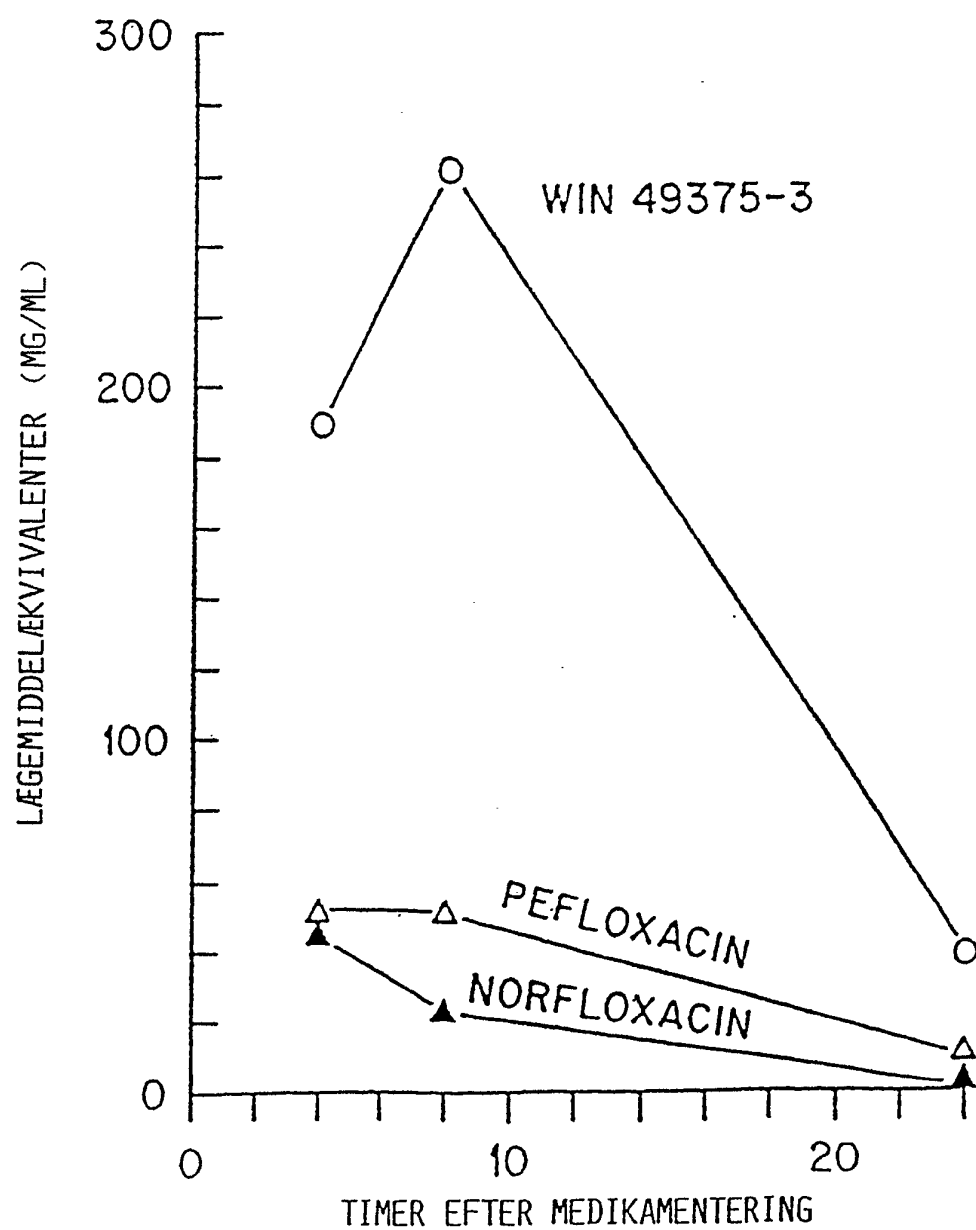


FIG. 2

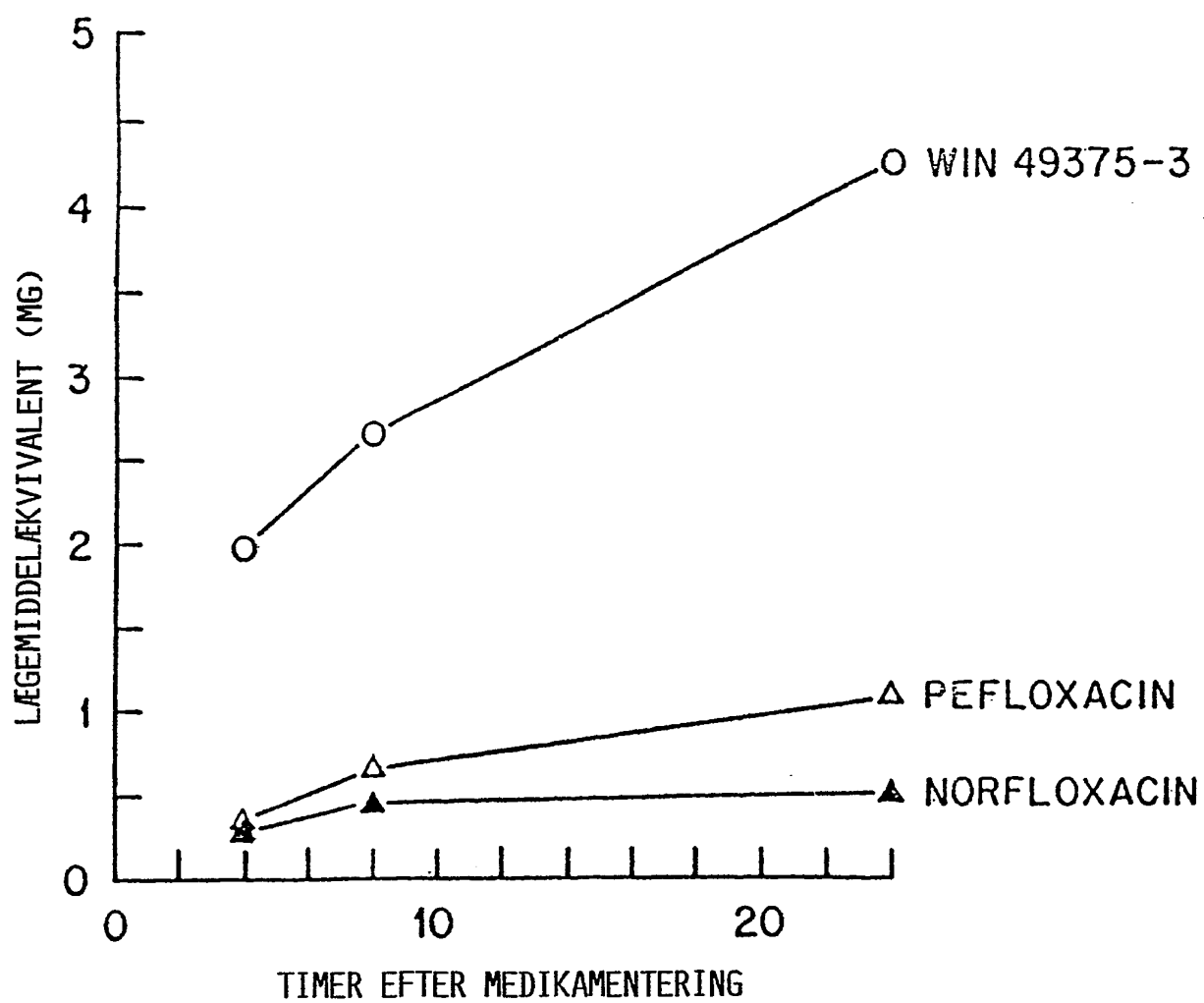


FIG. 3

