



SUOMI-FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(B) (11) KUULUTUSJULKAISU
UTLAGGNINGSSKRIFT

88040

C (45) Patentti myönnetty
Patent beviljadt 25. 8. 1988
(51) Kv.1k.5 - Int.cl.5

Č 07D 498/06 // (C 07D 498/06, 221:00, 265:00)

(21) Patenttihakemus - Patentansökning	903556
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag	13.07.90
(24) Alkuperäisyys - Löpdag	12.04.85
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	13.07.90
(44) Nähtävöksiäpanon ja kuul.julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	15.12.92
(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet	
16.04.84 US 600934 P	11.03.85 US 708565 P

(71) Hakija - Sökande

1. Warner-Lambert Company, Delaware, US; 201 Tabor Road, Morris Plains, N.J. 07950, USA, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1. Hutt, Marland P., 6297 Lodi Lane, Saline, Mich. 48176, USA, (US)
2. Mich, Thomas F., 915 Sunset Road, Ann Arbor, Mich. 48105, USA, (US)
3. Culbertson, Townley P., 2996 Argonne, Ann Arbor, Mich. 48105, USA, (US)

(74) Asiamies - Ombud: Oy Jalo Ant-Wuorinen Ab

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

Menetelmä terapeutisesti käyttökelpoisten
10-diaatsabisykloalkyyli-9-fluori-7-okso-pyrido(1,2,3-de)-1,4-bentsoksatsiini-6-
karboksyliihappojohdannaisten valmistamiseksi
Förfarande för framställning av terapeutiskt användbara
10-diazabicycloalkyl-9-fluor-7-oxo-pyrido(1,2,3-de)-1,4-benzoxazin-6-karboxylsydraderivat

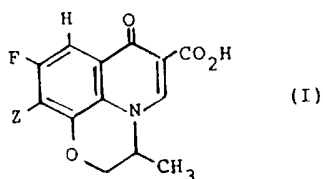
(62) Jakamalla erotettu hakemuksesta - Avdelad från ansökan: 851471 (patentti - patent 83872)

(56) Viittejulkaisut - Anförda publikationer

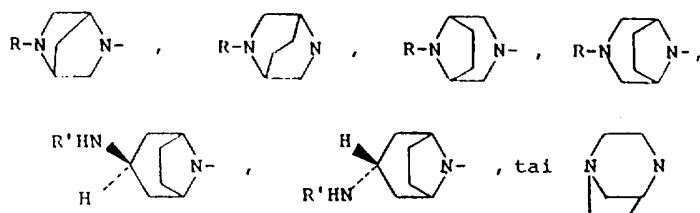
FI C 71155 (C 07D 498/06), Japani Kokai 57-203085, 58-72588, 58-225092

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Keksintö koskee uusia bentsoksatsiinikarboksyliihappoja
antibakteerisina aineina, joiden kaava (I) on

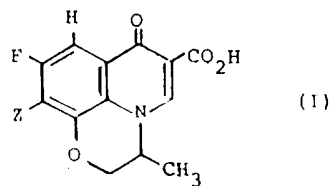


jossa Z on

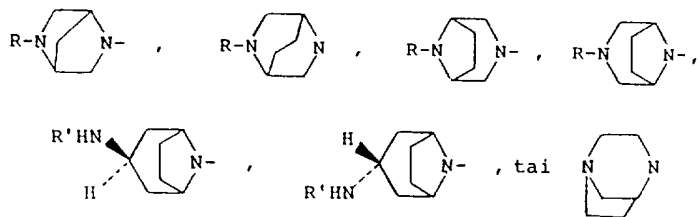


joissa R on vety, 1-3 hiiliatomia sisältävä alkyyli, 2 tai 3 hiiliatomia sisältävä hydroksialkyyli, bentsyyli tai p-aminobentsyyli ja R' on vety tai 1-3 hiiliatomia sisältävä alkanoyyli, sekä niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien happoadditio- ja emässuoloja.

Uppfinningen avser nya bensoxazinkarboxylsyror såsom antibakteriska medel, vilka har formeln (I)



i vilken Z är

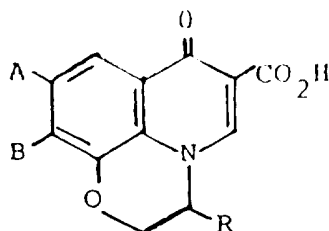


i vilka R är väte, alkyl med 1-3 kolatomer, hydroksialkyl med 2 eller 3 kolatomer, bensyl eller p-aminobensyl, R' är väte eller alkanoyl med 1-3 kolatomer, samt deras farmaceutiska godtagbara syraadditions- eller bassalter.

Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten 10-diatsa-bisykloalkyyli-9-fluori-7-okso-pyrido(1,2,3-de)-1,4-bentsoksatsiini-6-karboksylihappojohdannaisten valmistamiseksi

(Jakamalla erotettu patenttihakemuksesta no 85 1471)

Eurooppalaisessa patenttihakemuksessa 810 6747, julkaisunumero 047,005, julkaistu 10.3.1982, kuvataan tiettyjä bentsoksatsiinijohdannaisia, joilla on rakennekaava



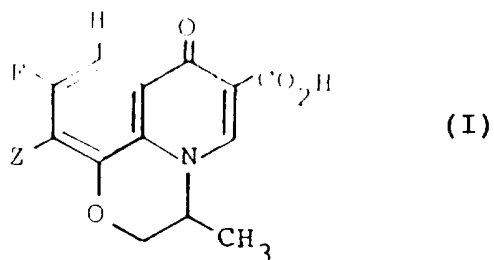
jossa A on halogeeni tai B voi olla syklinen amiinisubstituentti, kuten pyrrolidiini tai piperidiini.

Japanilainen patenttijulkaisu numero 109,181, julkaistu 27.12.1983, kuvaa pyrido(1,2,3-de)(1,4)-bentsoksatsiini-6-karboksylihappojohdannaisia.

Tunnetuissa yhdisteissä on siten yksinkertainen tai "fuusioitunut" amiinirengassubstituentti.

Viitteissä mainitaan näiden yhdisteiden omaavan antibakteerisen aktiivisuuden.

Keksintö koskee menetelmää yhdisteiden, joiden rakennekaava (I) on



jossa Z on

2,5-diatsabisyklo(2.2.1)hept-2-yyli



(IIIa)

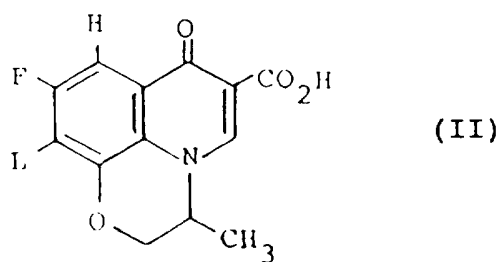
tai 2,5-diatsabisyklo(2.2.2)okt-2-yyli



(IIIb)

ja näiden farmaseuttisesti hyväksyttävät happoadditio- tai emässuolat.

Keksinnön mukainen menetelmä kaavan (I) mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi käsittää sen, että rakennekaavan (II) mukainen yhdiste



saatetaan reagoimaan ryhmää Z vastaavan amiinin kanssa ja L on poistoryhmä, joka on halogeeni tai 1-3 hiiliatomia sisältävä alkyylisulfonyyliryhmä, mieluummin se on fluori, kloori, metaani- tai etaanisulfonyyli.

Keksintö mahdollistaa farmaseuttisen koostumuksen valmistamisen, joka sisältää antibakteerisesti tehokkaan mää-

rän rakennekaavan (I) mukaista yhdistettä ja sen farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja yhdessä farmaseuttisesti hyväksyttävän kantoaineen kanssa.

Keksintö mahdollistaa edelleen menetelmän bakteeri-infektioiden hoitamiseksi imettäväisellä, jolloin annostetaan antibakteerisesti tehokas määrä edellä määriteltä farmaseuttista koostumusta sisä tarvitsevalle imettäväiselle.

Keksinnön mukaiset, rakennekaavan (I) mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa helposti käsittelemällä vastaava, rakennekaavan (II) mukainen yhdiste toivotulla amiinilla.

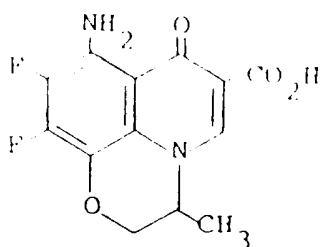
Reaktio rakennekaavan (II) mukaisen yhdisteen ja amiinin välillä voidaan suorittaa käyttäen liuotinta tai ilman sitä, mieluummin korotetussa lämpötilassa, riittävän ajan, jotta reaktio tapahtuu käytännöllisesti katsoen kokonaan. Reaktio suoritetaan mieluummin happoakseptorin, kuten alkalimetalli- tai maa-alkalimetallikarbonaatin tai -bikarbonaatin, tertiäärisen amiinin, kuten trietyyliamiinin, 1,8-diatsabisyklo[5.4.0]undek-7-eenin (DBU), pyridiinin tai pikoliinin läsnäollessa. Vaihtoehtoisesti voidaan käyttää amiinin ylimäärää happoakseptorina.

Sopivia liuottimia tähän reaktioon ovat reagoimattomat liuottimet, kuten asetonitriili, tetrahydrofuraani, etanoli, kloroformi, dimetyylisulfoksidi, dimetyyliformamidi, pyridiini, pikoliini, vesi ja vastaavat. Myös liuotinseoksia voidaan käyttää.

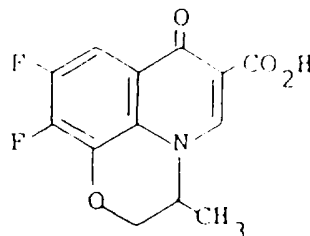
Sopivat reaktiolämpötilat ovat noin 20°C:sta noin 150°C:seen; korkeammat lämpötilat vaativat yleensä lyhyemmät reaktioajat.

Lähtöaineina käytetyt, kaavan (II) mukaiset yhdisteet ovat tunnettuja, tai niiden ollessa uusia, ne voidaan valmis-

taa tunnetuista lähtöaineista standardimenetelmillä tai niiden muunnoksilla. Täten seuraavat yhdisteet on esitetty mainituissa viitteissä:

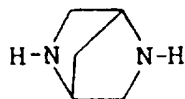


Japanilainen patentti-
julkaisu
7149-286



Eurooppalainen patentti-
hakemus
81 10 6747

Ryhmää Z vastaavat amiinit, jotka ovat 2,5-diatsabisyklo-[2,2,1]heptaani ja 2,5-diatsabisyklo[2,2,2]oktaani



(IVa)

ja



(IVb)

ovat joko tunnettuja yhdisteitä tai ne voidaan valmistaa tunnetuista lähtöaineista standardimenetelmillä tai niiden muunnoksilla.

Keksinnön mukaiset yhdisteet omaavat antimikrobisen aktiivisuuden, testattaessa niitä mikrotitrauslaimennusmenetelmällä, jonka on esittänyt Heifetz, et al., Antimicrob. Agents & Chemoth., 6, 124 (1974), joka sisällytetään tähän selitykseen viitteenä.

Käyttäen edellä mainittua menetelmää, saatiin seuraavat pienimmät estävät konsentraatioarvot (MIC $\mu\text{g/ml}$), jotka on esitetty seuraavassa taulukossa keksinnön mukaisille edullisille yhdisteille.

Antibakteerinen aktiivisuus in vitro

Pienin estävä konsentraatio

(MIC $\mu\text{g/ml}$)

Organismit	Yhdiste esim. 1	Yhdiste esim. 2
Enterobacter clocae MA 2646	0,8	0,8
Escherichia coli Vogel	3,1	1,6
Klebsiella pneumoniae MGH-2	3,1	0,8
Proteus rettgeri M 1771	6,3	6,3
Pseudomonas aeruginosa UI-18	6,3	0,8
Staphylococcus aureus H 228	0,8	3,1
Staphylococcus aureus UC-76	0,1	0,4
Staphylococcus faecalis MGH-2	12,5	12,5
Streptococcus pneumoniae SV-1	6,3	6,3
Streptococcus pyogenes C-203	0,8	1,6

Keksinnön mukaiset yhdisteet pystyvät muodostamaan sekä farmaseuttisesti hyväksyttäviä happoadditiosuoloja ja/että emässuoloja. Emässuolat muodostetaan metallien tai amiinien, kuten alkali- ja maa-alkalimetallien tai orgaanisten amiinien kanssa. Esimerkkejä kationeina käytettyistä metalleista ovat natrium, kalium, magnesium, kalsium ja vastaavat. Esimerkkejä sopivista amiineista ovat N,N'-didibentsyylietyleenidiamiini, klooriprokaiini, koliini, dietanoliamiini, etyleenidiamiini, N-metyyliyliglumiini ja prokaiini.

Farmaseuttisesti hyväksyttävät happoadditiosuolat muodostetaan orgaanisten ja epäorgaanisten happojen kanssa.

Esimerkkejä suolan muodostukseen sopivista hapoista ovat kloorivety-, rikki-, fosfori-, etikka-, sitruuna-, oksaali-, maloni-, salisyyli-, omena-, glukoni-, fumaari-, meripihka-, askorbiini-, maleiini-, metaanisulfonihappo ja vastaavat. Suolat muodostetaan saattamalla vapaa emäsmuoto kosketukseen riittävän määrän kanssa toivottua happoa joko mono- tai di-suolan jne. valmistamiseksi tavanomaiseen tapaan. Vapaat emäsmuodot voidaan saada takaisin käsittelemällä suolamuoto emäksellä. Voidaan käyttää esimerkiksi vesipitoisen emäksen laimeita liuoksia. Tähän tarkoitukseen sopia ovat laimeat, vesipitoiset natriumhydroksidi-, kaliumkarbonaatti-, ammoniakki- ja natriumbikarbonaattiliuokset. Vapaat emäsmuodot eroavat vastaavista suolamuodoista jonkin verran tietyissä fysikaalisissa ominaisuuksissa, kuten liukoisuudessa polaariisiin liuottimiin, mutta muuten suolat ovat ekvivalenttisia vastaaviin emäsmuotoihinsa verrattuna tämän keksinnön mukaisiin tarkoituksiin. Käyttämällä ylimäärin emästä, jossa R' on vety, saadaan vastaava emäksinen suola.

Keksinnön mukaiset yhdisteet voivat olla solvatoitumattomissa sekä myös solvatoituneissa muodoissa, mukaan luettuna hydratoituneet muodot. Yleensä solvatoituneet muodot, mukaan luettuna hydratoituneet muodot ja vastaavat ovat ekvivalenttisia solvatoitumattomiin muotoihin verrattuna tämän keksinnön mukaisiin tarkoituksiin.

Keksinnössä tarkasteltavat alkyyliryhmät ovat sekä suora- ketjuisia että haarautuneita, 1-3 hiiliatomia sisältäviä hiiliketjuja paitsi silloin, kun erityisesti esitetään hiiliatomien lukumäärän olevan korkeampi. Tällaisia ryhmiä ovat metyyli, etyyli, propyyli, isopropyyli ja vastaavat.

Keksinnön mukaiset, tietyt yhdisteet voivat olla optisesti aktiivisissa muodoissa. Keksinnön kohteena ovat puhdas D-isomeeri, puhdas L-isomeeri sekä niiden seokset, mukaan luettuna raseemiset seokset. Lisäksi asymmetrisiä hiiliatomeja voi esiintyä substituentissa, kuten alkyyliryhmässä. Kaikki tällaiset isomeerit sekä niiden seokset kuuluvat tämän keksinnön piiriin.

Keksinnön mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa ja annostaa oraalisissa ja parenteraalisissa annosmuodoissa monilla eri tavoilla. Alan ammattimiehelle on selvää, että seuraavat annosmuodot voivat sisältää aktiiviyhdisteenä kaavan (I) mukaista yhdistettä tai kaavan (I) mukaisen yhdisteen vastaava, farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa.

Valmistettaessa farmaseuttisia koostumuksia tässä keksinnössä kuvatuista yhdisteistä, inertit, farmaseuttisesti hyväksyttävät kantoaineet voivat olla joko kiinteitä aineita tai nesteitä. Kiinteitä valmisteita ovat jauheet, tabletit, hajoavat rakeet, kapselit, tärkkelyskapselit ja suppositoriot. Kiinteä kantoaine voi olla yksi tai useampi aine, jotka voivat toimia myös laimennusaineina, makuaineina, liuottavina aineina, voiteluaineina, suspendoivina aineina, sideaineina tai tabletteja hajottavina aineina; se voi olla myös kapseloiva aine. Jauheissa kantoaine on hienojakoinen, kiinteä aine, joka on sekoitettu hienojakoisen aktiiviyhdisteen kanssa. Tableteissa aktiiviaine on sekoitettu tarvittavat sitovat ominaisuudet omaavan kantoaineen kanssa sopivissa suhteissa ja puristettu haluttuun muotoon ja kokoon. Jauheet ja tabletit sisältävät mieluummin 5 - 10-prosentista aina noin 70-prosenttiin asti aktiiviatonetta. Sopivia, kiinteitä kantoaineita ovat magnesiumkarbonaatti, magnesiumstearaatti, talkki, sokeri, laktoosi, pektiini, dekstriini, tärkkelys, gelatiini, tragantti, metyylliselluloosa, natriumkarboksime-

tyyjiselluloosa, alhaalla sulava vaha, kaakaovoi ja vastaavat. Käsite "valmiste" sisältää aktiivisen aineosan ja kantoaineena käytetyn kapselointiaineen yhdistelmän kapselin muodostamiseksi, jossa aktiivinen aineosa (muiden kantoaineiden kanssa tai ilman) on ympäröity kantajalla, joka on siten yhteydessä aktiiviaineeseen. Sama koskee myös tärkkelyskapseleita. Tabletteja, jauheita, tärkkelyskapseleita ja kapseleita voidaan käyttää oraaliseen annostukseen sopivina, kiinteinä annosmuotoina.

Nestemäisiä valmistemuotoja ovat liuokset, suspensiot ja emulsiot. Esimerkkinä voidaan mainita vesi- tai vesipropyleeniglykoli-liuokset parenteraaliseen injektioon. Tällaiset liuokset valmistetaan kuten on hyväksyttyä biologisille systeemeille (isotonisuus, pH, jne.). Nestemäiset valmisteet voidaan valmistaa myös liuoksena vesipitoiseen polyetyleeniglykoliliuokseen. Vesipitoiset liuokset, jotka ovat sopivia oraaliseen käyttöön, voidaan valmistaa liuottamalla aktiiviyhdiste veteen ja lisäämällä, haluttaessa, sopivia väriaineita, makuaineita, stabiloivia aineita ja paksuntavia aineita. Vesipitoinen suspensio, joka on sopivat oraaliseen käyttöön, voidaan valmistaa dispergoimalla hienojakoinen aktiiviyhdiste veteen viskoosisen aineen, t.s. luonnonkumin tai synteettisten kumien, hart sien, metyyjiselluloosan, natriumkarboksimeyyjiselluloosan ja muiden hyvin tunnettujen suspendoivien aineiden kanssa.

Mieluimmin farmaseuttinen valmiste on yksikköannosmuodossa. Tällaisessa muodossa valmiste on edelleen jaettu yksikköannoksiin, jotka sisältävät sopivat määrät aktiiv ainetta. Yksikköannosmuoto voi olla pakattu valmiste, pakkauksen sisältäessä erilaiset valmistemäärät, esimerkiksi pakattuja tabletteja, kapseleita ja jauheita pienpulloissa tai ampulleissa. Yksikköannosmuoto voi olla myös itse kapseli, tärkkelyskapseli tai tabletti tai se

voi olla sopiva määrä mitä tahansa näitä pakattuja muotoja.

Aktiiviaineen määrä valmisteiden yksikköannoksessa voi vaihdella tai sitä voidaan säätää 1 mg:sta 100 mg:aan riippuen aina erityisesti annostustavasta ja aktiiviaineen tehokkuudesta.

Terapeuttisessa käytössä hoidettaessa bakteeri-infektioita, yhdisteitä, joita on käytetty tämän keksinnön mukaisessa farmaseuttisessa menetelmässä, annostetaan siten, että alkuannos on noin 3 mg - noin 40 mg/kg/päivä. Päivittäinen annos noin 6 mg:sta - noin 14 mg:aan/kg on edullinen. Annokset voivat kuitenkin vaihdella riippuen potilaan vaatimuksista, hoidettavan tilan vakavuudesta ja käytetystä yhdisteestä.

Alan ammattimies voi tietyssä tilanteessa määrittää sopivan annoksen. Yleensä hoito aloitetaan pienemmillä annoksilla, jotka ovat vähemmän kuin yhdisteen optimiannos. Sen jälkeen annosta lisätään pienissä erissä kunnes optimivaikutus niissä oloissa saavutetaan. Tarkoituksenmukaisesti koko päivittäinen annos voidaan, haluttaessa, jakaa ja annostaa annoksina päivän kuluessa.

Seuraavat, ei rajoittavat esimerkit kuvaavat keksijöiden esittämiä edullisia menetelmiä keksinnön mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi.

Esimerkki 1:

10-(2,5-diatsabisyklo[2.2.2]okt-2-yyli)-9-fluori-2,3-dihydro-3-metyyli-7-okso-7H-pyrido[1,2,3-de]-1,4-bentsoksatsiini-6-karboksyylihappo

Liuosta, jossa oli 0,56 g (2,0 mmoolia) 9,10-difluori-2,3-dihydro-3-metyyli-7-okso-7H-pyrido[1,2,3-de]-1,4-

bentsoksatsiini-6-karboksyylihappoa, 0,41 g (2,2 mmoolia) 2,5-diatsabisyklo[2.2.2]oktaani-dihydrokloridia, 0,90 ml (6,0 mmoolia) 1,8-diatsabisyklo[5.4.0]undek-7-eenia ja 25 ml asetonitriiliä, kuumennettiin palautusjäähdyttäen 18 tuntia. Liuos haihdutettiin kuiviin ja jäännös hierrettiin metanolin kanssa ja suodatettiin, saatiin 0,20 g otsikossa mainittua yhdistettä, sul.p. 260-265°C.

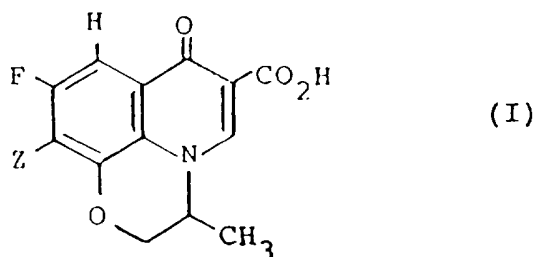
Esimerkki 2:

10-[2,5-diatsabisyklo(2.2.1)hept-2-yyli]-9-fluori-2,3-dihydro-3-metyyli-7-okso-7H-pyrido(1,2,3-de)-1,4-bentsoksatsiini-6-karboksyylihappo

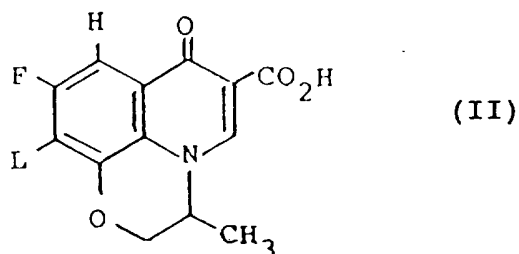
Liuokseen, jossa oli 0,56 g (2 mmoolia) 9,10-difluori-2,3-dihydro-3-metyyli-7-okso-7H-pyrido(1,2,3-de)-1,4-bentsoksatsiini-6-karboksyylihappoa (EP-patenttihakemus 81 106 747), 0,57 g (2,2 mmoolia) 2,5-diatsabisyklo(2.2.1)heptaani-dihydrobromidia [P.S. Portoghese and A.A. Mikhail, J. Org. Chem., 31, 1059 (1966)], 0,90 ml (6,0 mmoolia) 1,8-diatsabisyklo(5.4.0)undek-7-eeniä ja 20 ml asetonitriiliä kuumennettiin palautusjäähdyttäen 20 tuntia, jäähdytettiin huoneen lämpötilaan, suodatettiin ja pestiin asetonitriilillä, jolloin saatiin 0,44 g otsikkoyhdistettä, sul.p. 265-270°C (haj.).

Patenttivaatimus

Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten 10-diatsabi-sykloalkyyli-9-fluoro-7-okso-pyrido(1,2,3-de)-1,4-bentsoksatsiini-6-karboksyylihappojohdannaisten valmistamiseksi, joiden kaava (I) on



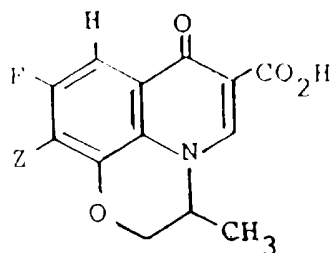
jossa Z on 2,5-diatsabisyklo(2,2,1)hept-2-yyli- tai 2,5-diatsabisyklo(2,2,2)okt-2-yyli- tai niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien happoadditio- tai emässuolojen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että yhdiste, joka kaava on



jossa L on halogeeni tai 1 - 3 hiiliatomia sisältävä alkaanisulfonyyli, saatetaan reagoimaan edellä määriteltä ryhmää Z vastaavan amiinin kanssa, ja, haluttaessa, muodostunut tuote muutetaan farmaseuttisesti hyväksyttäväksi happoadditio- tai emässuolakseen.

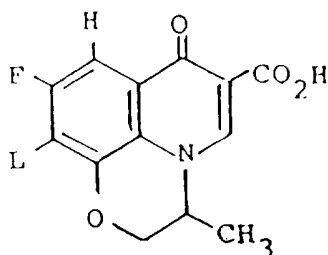
Patentkrav

Förfarande för framställning av terapeutiskt användbara 10-diazabicykloalkyl-9-fluor-7-oxo-pyrido(1,2,3-de)-1,4-benzoxazin-6-karboxylsyra-derivat med formeln (I)



(I)

i vilken Z är en 2,5-diazabicyklo(2,2,1)hept-2-yl- eller 2,5-diazabicyklo(2,2,2)okt-2-yl- rest, samt deras syraadditions- eller bassalter, k ä n n e t e c k n a t därav, att en förening med formeln



(II)

i vilken L är halogen eller alkansulfonyl med 1-3 kolatomer, omsättes med en amin motsvarande ovan definierade rest Z, och, om så önskas, överförs den erhållna produkten till ett farmaceutiskt acceptabelt syraadditions- eller bassalt.