



УКРАЇНА

(19) UA (11) 54415 (13) C2

(51) 7 C07D47 1/04, 215/56, A61K31/407,
A61P31/04// (C07D47 1/04, 221:00, 209:00)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

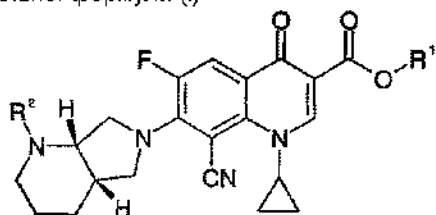
ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) 8-ЦІАНО-1-ЦИКЛОПРОПІЛ-7-(2,8-ДІАЗАБІЦИКЛО[4.3.0]НОНАН-8-ІЛ)-6-ФТОР-1,4-ДИГІДРО-4-ОКСО-3-ХІНОЛІНКАРБОНОВІ КИСЛОТИ, ЇХ ПОХІДНІ І ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ З АНТИБАКТЕРІАЛЬНОЮ АКТИВНІСТЮ

1

(21) 98094973
(22) 12 02 1997
(24) 17 03 2003
(86) PCT/EP97/00837, 12 02 1997
(31) 196 06 762 B
(32) 23 02 1996
(33) DE
(31) 196 33 805 O
(32) 22 08 1996
(33) DE
(46) 17 03 2003, Бюл. № 3, 2003 р.
(72) Бартель Стефан, DE, Йеч Томас, DE, Хімлер Томас, DE, Раст Ханс-Георг, DE, Халленбах Вернер, DE, Хайнен Ернст, DE, Пірро Франц, DE, Шеер Мартін, DE, Штегеманн Міхаель, US, Штупп Ханс-Петер, DE, Ветцштайн Хайнц-Георг, DE
(73) БАЙЕР АКЦІОНГЕЗЕЛЬШАФТ, DE
(56) EP 0391132, 10 10 1990
EP 0181521, 21 05 1988
EP 0276700, 03 08 1988
EP 0237955, 23 09 1987
EP 0523512, 20 01 1993
(57) 1 8-Ціано-1-циклопропіл-7-(2,8-діазабіцикло[4.3.0]нонан-8-іл)-6-фтор-1,4-дигідро-4-оксо-3-хінолінкарбонів кислоти та їх похідні загальної формули (I)

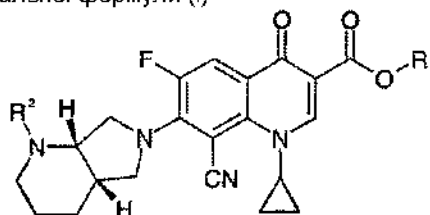


, (I)

в якій R¹ - водень, C₁-C₄-алкіл,
R² - водень, (5-метил-2-оксо-1,3-діоксол-4-іл)метил, залишки формул -CH=CH-COOR³, -CH₂CH₂COOR³, -CH₂CH₂CN, -CH₂CH₂COCH₃, -CH₂COCH₃, де R³ означає метил або етил, або залишок загальної формули R⁴-NH-CHR⁵-CO-, де R⁴ означає водень, C₁-C₃-алкіл, а R⁵ означає водень, C₁-C₄-алкіл або бензил,
і їх фармацевтично прийнятні гідрати, кислотні адитивні солі і солі лужного металу, лужноземельного металу, срібла і гуанідинію відповідних кар-

2

бонових кислот
2 Сполука загальної формули (I) згідно з п. 1, в якій
R¹ - водень, C₁-C₄-алкіл,
R² - водень, (5-метил-2-оксо-1,3-діоксол-4-іл)метил, залишки формул -CH=CH-COOR³, -CH₂CH₂COOR³, -CH₂CH₂CN, -CH₂COCH₃, де R³ означає метил або етил, або залишок загальної формули R⁴-NH-CHR⁵-CO-, де R⁴ означає водень, C₁-C₃-алкіл, а R⁵ означає водень, C₁-C₄-алкіл або бензил,
і їх фармацевтично прийнятні пдрати, кислотні адитивні солі і солі лужного металу, лужноземельного металу, срібла і гуанідинію відповідних карбонових кислот
3 Сполука загальної формули (I) згідно з п. 1, яка є 8-ціано-1-циклопропіл-7-(2,8-діазабіцикло[4.3.0]нонан-8-іл)-6-фтор-1,4-дигідро-4-оксо-3-хінолінкарбонною кислотою та її естером
4 Фармацевтична композиція з антибактеріальною дією, що містить фармацевтично прийнятний носій і активну речовину, яка відрізняється тим, що як активну речовину вона містить сполуки загальної формули (I)



, (I)

в якій
R¹ - водень, C₁-C₄-алкіл,
R² - водень, (5-метил-2-оксо-1,3-діоксол-4-іл)метил, залишки формул -CH=CH-COOR³, -CH₂CH₂COOR³, -CH₂CH₂CN, -CH₂CH₂COCH₃, -CH₂COCH₃, де R³ означає метил або етил, або залишок загальної формули R⁴-NH-CHR⁵-CO-, де R⁴ означає водень, C₁-C₃-алкіл, а R⁵ означає водень, C₁-C₄-алкіл або бензил,
і їх фармацевтично прийнятні пдрати, кислотні адитивні солі і солі лужного металу, лужноземельного металу, срібла і гуанідинію відповідних кар-

(13) C2

(11) 54415

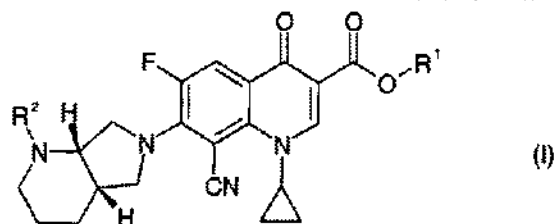
(19) UA

Даний винахід стосується біологічно активних похідних хінолонкарбонової кислоти, зокрема 8-ціано-1-циклопропіл-7-(2,8-діазабіцикло[4 3 0]нонан-8-іл)-6-фтор-1,4-дигідро-4-оксо-3-хінолінкарбонових кислот, їх похідних, їх фармацевтично прийнятних пдратів, кислотно-адитивних солей і солей лужного металу, лужноземельного металу, срібла і гуанідинію відповідних карбонових кислот і фармацевтичної композиції з антибактеріальною активністю.

Відомі похідні 1-циклопропіл-7-(2,8-діазабіцикло[4 3 0]нонан-8-іл)-6-фтор-1,4-дигідро-4-оксо-3-хінолінкарбонової кислоти, що мають антибактеріальну активність (див Заявку ЕР 0391152, кл C07D 487/08, опуб 10 10 1990 р.)

Задача винаходу полягає у розширенні арсеналу похідних хінолінкарбонових кислот, що проявляють антибактеріальну активність.

Поставлена задача вирішується 8-ціано-1-циклопропіл-7-(2,8-діазабіцикло[4 3 0]нонан-8-іл)-6-фтор-1,4-дигідро-4-оксо-3-хінолінкарбоновими кислотами та їх похідними загальної формули (I)

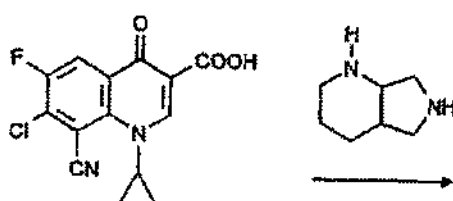


в якій
R¹ - водень, C₁-C₄-алкіл,
R² - водень, (5-метил-2-оксо-1,3-діоксол-4-іл)метил, залишки формул -CH=CH-COOR³, -CH₂CH₂COOR³, -CH₂CH₂CN, -CH₂CH₂COCH₃, -CH₂COCH₃, де R³ означає метил або етил, або залишок загальної формули R⁴-NH-CHR⁵-CO-, де R⁴ означає водень, C₁-C₃-алкіл, а R⁵ означає водень, C₁-C₄-алкіл або бензил,

і їх фармацевтично прийнятними пдратами, кислотно-адитивними солями і солями лужного металу, лужноземельного металу, срібла і гуанідинію відповідних карбонових кислот.

Переважними сполуками загальної формули (I) є сполуки, в яких R¹ - водень, C₁-C₄-алкіл,

R² - водень, (5-метил-2-оксо-1,3-діоксол-4-іл)метил, залишки формул -CH=CH-COOR³, -CH₂CH₂COOR³, -CH₂CH₂CN, -CH₂COCH₃, де R³ означає метил або етил, або залишок загальної



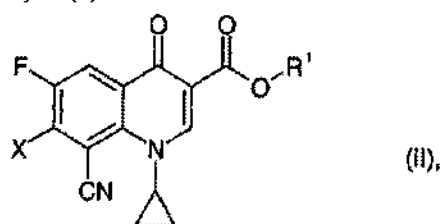
Спосіб одержання сполук формули (I) може полягати в тому, що після взаємодії сполуки фор-

мули R⁴-NH-CHR⁵-CO-, де R⁴ означає водень, C₁-C₃-алкіл, а R⁵ означає водень, C₁-C₄-алкіл або бензил,

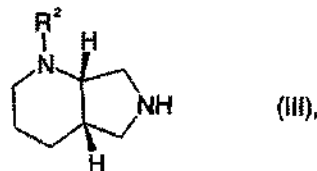
і їх фармацевтично прийнятні пдрати, кислотно-адитивні солі і солі лужного металу, лужноземельного металу, срібла і гуанідинію відповідних карбонових кислот.

Зокрема, 8-ціано-1-циклопропіл-7-(2,8-діазабіцикло[4 3 0]нонан-8-іл)-6-фтор-1,4-дигідро-4-оксо-3-хінолінкарбонова кислота і її естери.

Сполуки загальної формули (I) можна одержати відомими способами, наприклад, з сполуки формули (II)

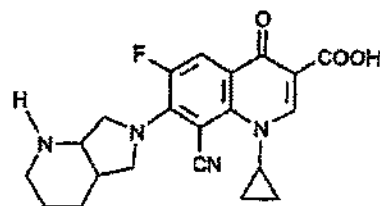


в якій
R¹ має наведене вище значення, а
X означає галоген, зокрема фтор або хлор, яку піддають взаємодії з 2,8-діазабіцикло[4 3 0]нонаном формули (III)



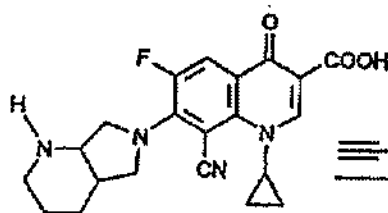
в якій
R² має наведене вище значення,
при необхідності в присутності засобів зв'язування кислот. Потім при необхідності розщеплюють естер карбонової кислоти. На закінчення при необхідності сполуки формули (I), в якій R² означає водень, N-алкілюють, N-алкенілюють або N-ацилюють.

Якщо для одержання сполуки формули (I) використовують, наприклад, 7-хлор-8-ціано-1-циклопропіл-6-фтор-1,4-дигідро-4-оксо-3-хінолінкарбонову кислоту і 2,8-діазабіцикло[4 3 0]нонан, то реакція протікає за наступною схемою



мули (II) з 2,8-діазабіцикло[4 3 0]нонаном здійснюють подальше перетворення одержаного продук-

ту Так₂ можна одержати сполуки формули (I), в яких R² означає залишок -CH=CH-COOEt, де Et



Сполуки формули (I), в якій R² означає водень, можуть бути відомим чином N-алкільовані, N-алкенільовані або N-ацильовані

Для N-алкілювання використовують алкілгалогеніди, що відповідають залишку R², алкілпроксиди або алкенили, що відповідають залишку R²

Для N-алкенілювання використовують алкіни, що відповідають залишку R²

Для N-ацилювання використовують ацилгалогеніди, що відповідають залишку R², зокрема, хлориди або ангідриди

Як алкілгалогеніди можна згадати бензилхлорид, C₁₋₃-алкілїодиди, -броміди, -хлориди, метиловий або етиловий естер хлоретанкарбонової кислоти, хлорацетон,

як алкенили або алкіни можна згадати метиловий або етиловий естер пропінкарбонової кислоти, етиловий естер акрилової кислоти, н-триакрилової кислоти,

як ацилгалогеніди або ангідриди можна згадати ацетилхлорид, півалоїлхлорид, N-трет-бутилоксикарбоніл-1-аланін-N-карбоксиангидрид

N-алкілювання алкілгалогенідами здійснюють переважно в середовищі розріджувача, такого як, наприклад, диметилсульфоксид, N,N-диметилформамід, сульфолан або ацетонітрил

При здійсненні винаходу можуть бути використані звичайні неорганічні і органічні засоби для зв'язування кислот, наприклад, ідоксиди і карбонати лужних металів або органічні аміни

Температура реакцій може варіюватися в широкому діапазоні В загальному випадку реакцію проводять при температурі від 20 до 200°C, переважно від 50 до 150°C

N-алкілювання алкенилами, що відповідають залишку R², та N-алкенілювання алкінами, що відповідають залишку R², здійснюють переважно в розріджувачі, такому як диметилсульфоксид, N,N-диметилформамід, N-метилпіролідон, гліколь, метилгліколь або діетиленгліколь

Температура реакцій може варіюватися в ши-

рокому діапазоні В загальному випадку реакцію проводять при температурі від 20 до 200°C, переважно від 50 до 180°C

рокому діапазоні В загальному випадку реакцію проводять при температурі від 20 до 200°C, переважно від 50 до 180°C

N-ацилювання ацилгалогенідами або ангідридами, що відповідають залишку R², здійснюють переважно в розріджувачі, такому як, наприклад, диметилсульфоксид, N,N-диметилформамід, сульфолан або N-метилпіролідон

Перетворення може бути здійснене без засобу для зв'язування кислот або в його присутності

Як засоби для зв'язування кислот можуть бути використані звичайні неорганічні та органічні засоби, такі як триетиламін, 1,4-діазабіцикло[2.2.2]октан і діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен

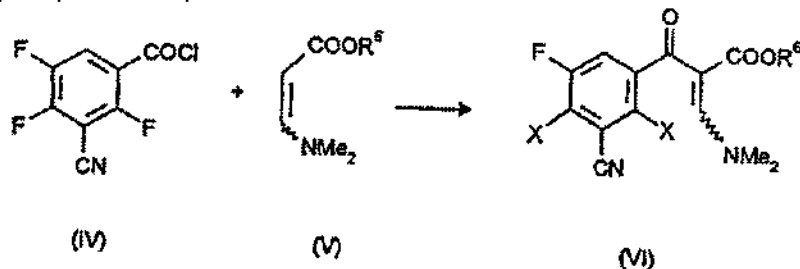
Температура реакцій може варіюватися в широкому діапазоні В загальному випадку реакцію проводять при температурі від -10 до 200°C, переважно від 0 до 150°C

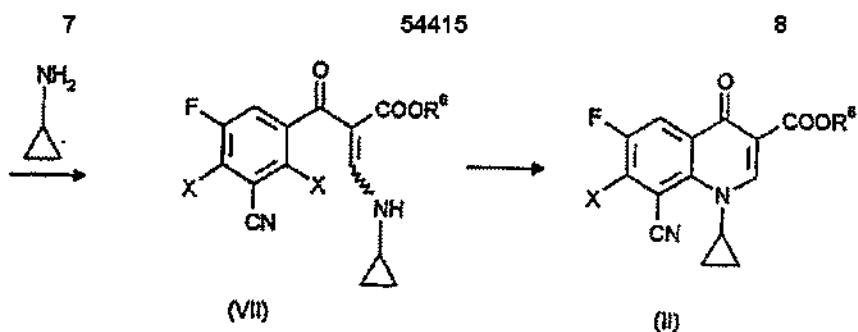
Використовувані в якості вихідних сполук сполуки формули (II) відомі із патенту США 4990517 або можуть бути одержані відомими способами Для прикладу можуть бути названі наступні сполуки

7-хлор-8-ціано-1-циклопропіл-6-фтор-1,4-дигідро-4-оксо-3-хінолінкарбонова кислота, метиловий естер 7-хлор-8-ціано-1-циклопропіл-6-фтор-1,4-дигідро-4-оксо-3-хінолінкарбонової кислоти,

8-ціано-1-циклопропіл-6,7-дифтор-1,4-дигідро-4-оксо-3-хінолінкарбонова кислота, етиловий естер 8-ціано-1-циклопропіл-6,7-дифтор-1,4-дигідро-4-оксо-3-хінолінкарбонової кислоти

Так, сполуки формули (II) можна одержати, наприклад, шляхом взаємодії сполуки формули (IV) з естером □-диметиламіно-акрилової кислоти формули (V), одержаний таким чином продукт формули (VI) піддають взаємодії з циклопропіламіном з одержанням сполуки формули (VII), після чого одержують сполуку формули (II)





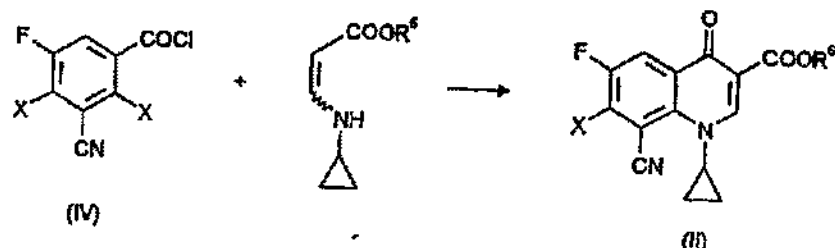
В цій схемі

Me означає метил,

X - галоген, зокрема фтор або хлор, і

R⁶ - C₁₋₄-алкіл, зокрема метил або етил

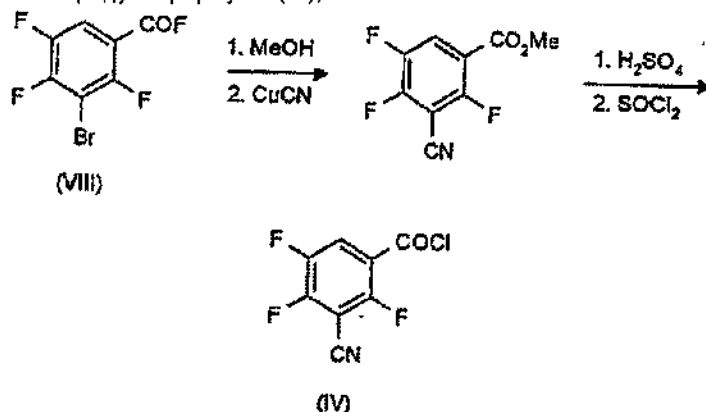
Сполуку формули (IV) можна також безпосередньо піддати взаємодії з естером циклопропіламіноакрилової кислоти



(В цих формулах X і R⁶ мають наведені вище значення)

При цьому проміжний продукт формули (IV),

де X = F може бути одержаний, наприклад, за такою схемою



Сполука формули VIII відома із патенту DE 3631906

Взаємодія сполук формули (II) з сполуками формули (III), при якій сполуки формули (III) можуть також використовувати у вигляді їх солей, наприклад, гідрохлоридів, здійснюють переважно в розріджувачі, такому як диметилсульфоксид, N,N-диметилформамід, N-метилпіролідон, триамідгексаметил-фосфорної кислоти, сульфолан, ацетонітрил, вода, в середовищі спирту, наприклад, метанол, етанол, n-пропанол, ізопропанол, монометилловий етер гліколю або піридин. Можуть бути використані також суміші цих розріджувачів.

При проведенні реакції можуть бути використані всі звичайні неорганічні та органічні засоби зв'язування кислот. До них належать, переважно, гідроксиди та карбонати лужних металів, органічні аміни та амідини. Як особливо придатні слід назвати триетиламін, 1,4-діазабіцикло[2.2.2]октан (DABCO), 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен (DBU) або надлишок аміну (III).

Температура реакцій може варіюватися в широкому діапазоні. В загальному випадку реакцію

проводять при температурі від 0 до 200°C, переважно від 20 до 180°C.

Перетворення може бути здійснене при нормальному, але також і при підвищеному тиску. В загальному випадку працюють при тисках від 1 до 100 бар, переважно від 1 до 10 бар.

При здійсненні способу згідно з винаходом на один моль сполуки (II) використовують 1-15 моль, переважно 1-6 моль сполуки (III).

Під час перетворення вільні аміногрупи можуть бути захищені придатними амінозахисними групами, наприклад, трет-бутоксикарбонільним залишком, і по закінченні реакції знову вивільнені шляхом обробки підходящою кислотою, такою як хлористоводнева або трифтороцтова кислоти (див. Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Band E4, стор. 144 (1983), J.F.W. McOmie, Protective Groups in Organic Chemistry (1973), стор. 43).

Естери згідно з винаходом можуть бути одержані також шляхом взаємодії з солей лужних металів відповідних карбонових кислот, N-атом яких при необхідності може бути захищений захисною

групою, такою як трет -бутоксикарбонільний залишок, підходящим похідним галогеноалкілу в розчиннику, такому як диметилформамід, диметилцетамід, N-метилпіролідін, диметилсульфоксид або тетраметилкарбамід при температурах від 0 до 100°C, переважно від 0 до 50°C

Одержання кислотноадитивних солей сполук згідно з винаходом здійснюють звичайним чином, наприклад, шляхом розчинення бетайну в достатній кількості водного розчину кислоти і осадження солі органічним розчинником, що змішується з водою, таким як метанол, етанол, ацетон, ацетонітрил. Можна також нагрівати еквівалентні кількості бетайну і кислоти у воді або спирті, такому як моноетиловий етер гліколю, а потім випарити до сухого стану або відсмоктати осаджену сіль. Під фармацевтично прийнятними солями слід розуміти, наприклад, солі соляної, сірчаної, оцтової, гліколевої, молочної, бурштинової, лимонної, винної, метансульфонової, 4-толуолсульфонової, галактуринової, глюконової, ембонової, глютамінової або аспарагінової кислот. Крім того, сполуки згідно з винаходом можуть бути зв'язані з кислотами або основними іонообмінниками.

Кислотно-адитивні солі сполук згідно з винаходом можуть бути одержані також шляхом омилення естеру формули (I), в якій R^1 означає метил або етил, достатньою кількістю відповідної кислоти до карбонової кислоти формули (I), в якій R^1 означає водень, з наступним переведенням у кислотно-адитивну сіль.

Солі лужних або лужноземельних металів карбонових кислот згідно з винаходом можуть бути одержані, наприклад, шляхом розчинення бетайну в недостатній кількості лугу лужного або лужноземельного металу, фільтрування нерозчиненого бетайну та випарювання фільтрату до сухого стану. Фармацевтично придатними є солі натрію, калію або кальцію. Шляхом перетворення солей лужних або лужноземельних металів підходящою кількістю срібла, наприклад, нітратом срібла, можна одержати відповідну сіль срібла.

Солі лужних або лужноземельних металів карбонових кислот згідно з винаходом можуть бути одержані також шляхом омилення естеру карбонової кислоти формули (I), в якій R^1 означає метил або етил, достатньою кількістю лугу лужного або лужноземельного металу і ізоляції відповідної солі лужного або лужноземельного металу.

Сполуки згідно з винаходом мають сильну антибіотичну дію і при незначній токсичності мають широкий антибактеріальний спектр дії проти грам-позитивних і грамнегативних бактерій, зокрема також проти таких, що мають стійкість проти різних антибіотиків, таких як пеніциліни, цефалоспорины, аміноглікозиди, сульфонаміди, тетрацикліни.

Ці цінні властивості роблять можливим їх застосування в якості хіміотерапевтичних активних речовин в медицині та ветеринарії, а також для консервування неорганічних та органічних матеріалів, зокрема, органічних матеріалів усіх видів, наприклад, полімерів, мастильних засобів, фарб, волокон, шкіри, паперу і деревини, харчових продуктів і води.

Сполуки згідно з винаходом ефективні проти широкого спектру мікроорганізмів з їх допомогою

можна боротися з грамнегативними і грампозитивними бактеріями і бактеріоподібними мікроорганізмами, а також запобігти, полегшити та/або виликати хвороби, викликані цими збудниками захворювань.

Сполуки згідно з винаходом відрізняються посиленою дією по відношенню до стійких мікробів і мікоплазм.

Особливо ефективні сполуки згідно з винаходом проти бактерій і бактеріоподібних мікроорганізмів. Тому вони особливо придатні для профілактики і хіміотерапії викликаних цими збудниками місцевих і системних інфекцій, викликаних цими збудниками.

Крім того, сполуки придатні для боротьби з протозоозами і гельмінтозами.

Завдяки антибактеріальній активності додатковим об'єктом винаходу є фармацевтична композиція з антибактеріальною активністю, яка крім фармацевтично прийнятного носія містить сполуку загальної формули (I).

Сполуки згідно з винаходом можуть застосовуватися в різноманітних фармацевтичних формах. Як переважні можуть бути названі таблетки, драже, капсули, пілюлі, гранули, свічі, розчини для ін'єкційного і орального введення, суспензії і емульсії, а також пасти, мазі, гелі, креми, лосьйони, пудри і аерозолі.

Активні речовини при сприятливій токсичності по відношенню до теплокровних тварин особливо придатні для боротьби з бактеріальними захворюваннями, які виникають при утриманні та розведенні корисних, племінних, зоологічних, лабораторних, дослідних та домашніх тварин. При цьому вони ефективні проти всіх або окремих стадій розвитку, а також проти стійких і нормально чутливих штамів. Шляхом боротьби з бактеріальними інфекціями можна запобігти хворобам, смертним випадкам та втратам продуктивності (наприклад, при виробництві м'яса, молока, бавовни, шкіри, яєць, меду і т.п.), тобто, застосування активних речовин робить утримання тварин економічнішим і простішим.

До корисних і племінних тварин належать, наприклад, корови, коні, вівці, свині, кози, верблюди, буйволи, віслюки, кролики, північні опени, хутрові звірі, такі як норка, шиншила, єнот, птахи, такі як кури, гуси, індички, качки, голуби, птахи для домашнього та зоологічного утримання. Крім того, до них належать харчові види риб та декоративні риби.

До лабораторних і дослідних тварин належать миші, пацюки, морські свинки, хом'яки, собаки і коти.

До домашніх тварин належать собаки і коти.

В загальному випадку для досягнення позитивного результату виявилось доцільним введення від 0,5 до 50 мг, переважно від 1 до 20 мг активної речовини на кілограм маси тіла на день.

Активні речовини можуть вводитися тваринам із їжею або з водою для пиття.

Кормові продукти містять від 0,01 до 100 мг ¹, переважно від 0,5 до 50 мг ¹ активної речовини в комбінації з істинним матеріалом.

Такі кормові продукти можуть застосовуватися як для лікування, так і для профілактичних цілей.

Приготування такого кормового продукту здійс-

снююють шляхом змішування концентрату або попередньої суміші, яка містить від 0,5 до 30%, переважно від 1 до 20%, активної речовини, змішаної з істивним органічним або неорганічним носієм, із звичайними кормами

Істивними носіями є, наприклад, кукурудзяна чи соєва мука, або мінеральна сіль, яка містить незначну кількість істивної олії, що запобігає утворенню пилу, наприклад, кукурудзяної чи соєвої олії. Приготовлена таким чином попередня суміш може додаватися до повноцінних кормових продуктів перед згодовуванням тваринам

Мінімальні інгібуючі концентрації сполук згідно з винаходом визначали методом серійного розведення за допомогою Iso-Sensitest Agar (Oxoid). Для кожної тестованої речовини готували серію агарових пластин, в якій концентрації активної речовини

від пластини до пластини спадала вдвічі. Агарові пластини засівали за допомогою інкулятора Multipoint (Denley). Для засівання використовували відстояні протягом ночі культури збудника, які перед тим розводили таким чином, що в кожній пробі містилося близько 10^4 колонієтворчих часток. Засіяні пластинки інкубували при температурі 37°C і через 20 годин оцінювали утворення зародків. Мінімальна інгібуюча концентрація - це найменша концентрація активної речовини (мкг/мл), при якій ріст не реєструється неозброєним оком. Кількісне визначення мінімальної інгібуючої концентрації здійснювали за допомогою мікроскопа після інкубування протягом 5 - 7 днів.

В таблиці 1 наведені мінімальні інгібуючі концентрації активних речовин згідно з винаходом

Таблиця 1

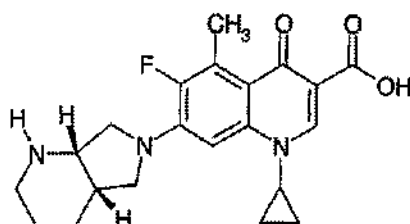
Значення мінімальної концентрації інгібування (мкг/мл)

Вид збудника	Штам	Сполука прикладу №							
		1	2	3	4	5	6	7	8
<i>E. coli</i>	Ec 9658	0,004	0,004	0,004	0,008	0,004	0,004	0,004	0,03
<i>Salmonella</i> spp	S 9659	0,06	0,008	0,008	0,015	0,004	0,004	0,004	0,125
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	P 9503	0,25	-	-	-	-	-	-	-
<i>Bordetella bronchiseptica</i>	B 9610	0,125	-	-	-	-	-	-	-
<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i>	App 06/94	0,008	-	-	-	-	-	-	-
<i>Staphylococcus aureus</i>	St 2941	0,015	-	-	-	-	-	-	-
<i>Streptococcus agalactiae</i>	Scc 9549	0,03	-	-	-	-	-	-	-
<i>Streptococcus suis</i>	Scc 9593	0,06	-	-	-	-	-	-	-
<i>Actinomyces pyogenes</i>	Am 9602	0,25	-	-	-	-	-	-	-
<i>Mycoplasma bovis</i>	M 9548	0,015	-	-	-	-	-	-	-
<i>Mycoplasma iowae</i>	M 95144	0,06	-	-	-	-	-	-	-
<i>Mycoplasma hyorhinis</i>	M 9557	0,004	-	-	-	-	-	-	-
<i>Fusobacterium necrophorum</i>	Ao 9620	0,03	-	-	-	-	-	-	-
<i>Clostridium perfringens</i>	Cl 9606	0,25	-	-	-	-	-	-	-
Вид збудника	Штам	Сполука прикладу №							
		9	10	11	12	13	14	15	16
<i>E. coli</i>	Ec 9658	0,03	0,25	0,25	0,5	0,25	2	0,5	1
<i>Salmonella</i> spp	S 9659	0,06	0,5	1	1	0,5	4	2	2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	P 9503I	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Bordetella bronchiseptica</i>	B 9610	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i>	App 06/94	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Staphylococcus aureus</i>	St 2941	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Streptococcus agalactiae</i>	Scc 9549	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Streptococcus suis</i>	Scc 9593	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Actinomyces pyogenes</i>	Am 9602	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Mycoplasma bovis</i>	M 9548	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Mycoplasma iowae</i>	M 95144	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Mycoplasma hyorhinis</i>	M 9557	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Fusobacterium necrophorum</i>	Ao 9620	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Clostridium perfringens</i>	Cl 9606	-	-	-	-	-	-	-	-

Запропоновані сполуки відносяться до категорії малотоксичних речовин

Сполука прикладу 1 даної заявки проявляє кращу антибактеріальну активність, ніж відома

сполука аналогічної структури, описано в прикладі 1 вищенаведеного аналогу. Відома сполука має наступну формулу



Результати порівняльного аналізу приведені в Таблиці 2

Таблиця 2

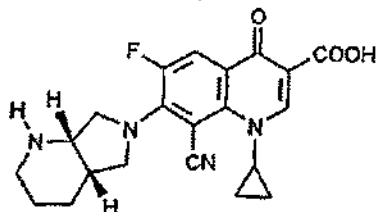
Значення мінімальної концентрації інгибування (в мкг/мл)

Вид збудника	Сполука прикладу 1 цієї заявки	Сполука прикладу 1 заявки EP0391132
<i>Acinetobacter</i> sp. 14061	0,06	0,12
<i>Enterobacter</i> sp. 5605	0,6	0,25
<i>Escherichia coli</i> Neumann	0,03	0,12
<i>Klebsiella pneumoniae</i> 8085	0,12	0,25
<i>Klebsiella pneumoniae</i> 63	0,03	0,06
<i>Providentia stuartii</i> 12012	0,06	0,25
<i>Serratia marcescens</i> 1 6040	2	4
<i>Micrococcus luteus</i> 9341	0,5	4
<i>Staphylococcus aureus</i> ICB 25768	16	>32

Одержання сполук формули (I) приведено в наступних прикладах

Приклад 1

8-ціано-1-циклопропіл-7-((1S,6S)-2,8-діазабіцикло[4.3.0]нонан-8-іл)-6-фтор-1,4-дигідро-4-оксо-3-хінолінкарбонова кислота



690мг (2,25 ммоль) 7-хлор-8-ціано-1-циклопропіл-6-фтор-1,4-дигідро-4-оксо-3-хінолінкарбонової кислоти протягом ночі при кімнатній температурі перемішували з 312мг (2,47 ммоль) (1S,6S)-2,8-діазабіцикло[4.3.0]нонану і 504мг (4,50 ммоль) 1,4-діазабіцикло[2.2.2]октану (DABCO) в суміші 6мл диметилформаміду і 6мл ацетонітрилу. Всі леткі складові видаляли у вакуумі, залишок розчиняли у воді і розведеною соляною кислотою встановлювали pH 7. Утворений осад відсмоктували, фільтрат екстрагували дихлорметаном, очищені органічні фази сушили сульфатом натрію і згущували у вакуумі. Вихід 650мг (73%). Точка плавлення 246 - 248°C (розкл.).

Приклад 2

Гідрохлорид 8-ціано-1-циклопропіл-7-((1S,6S)-2,8-діазабіцикло[4.3.0]нонан-8-іл)-6-фтор-1,4-дигідро-4-оксо-3-хінолінкарбонової кислоти

500г (12,6 ммоль) 8-ціано-1-циклопропіл-7-((1S,6S)-2,8-діазабіцикло[4.3.0]нонан-8-іл)-6-фтор-1,4-дигідро-4-оксо-3-хінолінкарбонової кислоти протягом двох годин перемішували при температурі 60°C в 95мл суміші 4N соляної кислоти і діоксану (1:1). Реакційну суміш згущували у вакуумі і

залишок перекристалізували із етанолу

Вихід 445г (82% від теоретичного)

Точка плавлення 280°C (розкл.)

Приклад 3

Мезилат 8-ціано-1-циклопропіл-7-((1S,6S)-2,8-діазабіцикло[4.3.0]нонан-8-іл)-6-фтор-1,4-дигідро-4-оксо-3-хінолінкарбонової кислоти

250мг (0,63 ммоль) 8-ціано-1-циклопропіл-7-((1S,6S)-2,8-діазабіцикло[4.3.0]нонан-8-іл)-6-фтор-1,4-дигідро-4-оксо-3-хінолінкарбонової кислоти розчиняли в 2мл води і змішували з еквівалентом метансульфонової кислоти. Розчин протягом 30 хвилин перемішували при кімнатній температурі і вливали до 20мл етанолу. Утворений осад відсмоктували і сушили.

Вихід 201мг (65% від теоретичного)

Точка плавлення 118 - 124°C

Приклад 4

Тозилат 8-ціано-1-циклопропіл-7-((1S,6S)-2,8-діазабіцикло[4.3.0]нонан-8-іл)-6-фтор-1,4-дигідро-4-оксо-3-хінолінкарбонової кислоти

250мг (0,63 ммоль) 8-ціано-1-циклопропіл-7-((1S,6S)-2,8-діазабіцикло[4.3.0]нонан-8-іл)-6-фтор-1,4-дигідро-4-оксо-3-хінолінкарбонової кислоти розчиняли в 2мл води і змішували з еквівалентом толуолсульфонової кислоти. Розчин протягом 30 хвилин перемішували при кімнатній температурі і вливали до 20мл етанолу. Утворений осад відсмоктували і сушили.

Вихід 309мг (86% від теоретичного)

Точка плавлення 222 - 230°C

Приклад 5

Трифторацетат 8-ціано-1-циклопропіл-7-((1S,6S)-2,8-діазабіцикло[4.3.0]нонан-8-іл)-6-фтор-1,4-дигідро-4-оксо-3-хінолінкарбонової кислоти

200мг (0,50 ммоль) 8-ціано-1-циклопропіл-7-((1S,6S)-2,8-діазабіцикло[4.3.0]нонан-8-іл)-6-фтор-1,4-дигідро-4-оксо-3-хінолінкарбонової кислоти

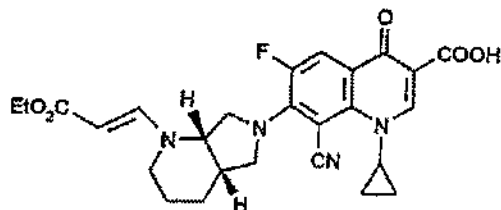
суспендували в 3мл етанолу змішували з еквівалентом трифтороцтової кислоти. Утворений розчин протягом 30 хвилин нагрівали із зворотнім холодильником і охолоджували. Утворений осад відсмоктували і промивали ефіром.

Вихід 208мг (81% від теоретичного)

Точка плавлення 170 - 178°C

Приклад 6

8-Ціано-1-циклопропіл-7-[(1S,6S)-2-(2-етоксикарбоніл-вініл)-2,8-діазабіцикло[4.3.0]нонан-8-іл]-6-фтор-1,4-дигідро-4-оксо-3-хінолінкарбонова кислота



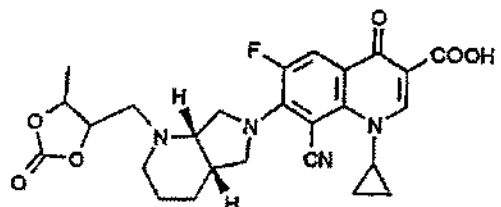
400мг (1.01 ммоль) 8-ціано-1-циклопропіл-7-[(1S,6S)-2,8-діазабіцикло[4.3.0]нонан-8-іл]-6-фтор-1,4-дигідро-4-оксо-3-хінолінкарбонової кислоти та 1.03мл (10.1 ммоль) етилового естеру пропіонової кислоти протягом 1 години витримували в 7.5мл метилгліколю при температурі 120°C. Реакційну суміш згущували у вакуумі, залишок перемішували з водою і відсмоктували. Одержаний сирий продукт перекристалізували із етанолу.

Вихід 302мг (61% від теоретичного)

Точка плавлення 180 - 182°C

Приклад 7

8-Ціано-1-циклопропіл-7-[(1S,6S)-2-(5-метил-2-оксо-1,3-діоксол-4-іл)-метил-2,8-діазабіцикло[4.3.0]нонан-8-іл]-6-фтор-1,4-дигідро-4-оксо-3-хінолінкарбонова кислота



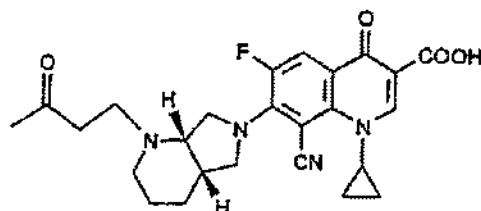
100мг (0.25 ммоль) 8-ціано-1-циклопропіл-7-[(1S,6S)-2,8-діазабіцикло[4.3.0]нонан-8-іл]-6-фтор-1,4-дигідро-4-оксо-3-хінолінкарбонової кислоти, 59мг (0.30 ммоль) 4-бромометил-5-метил-1,3-діоксол-2-ону і 30мг гідрокарбонату калію протягом 30 хвилин нагрівали в 2мл диметилформаміду при 140°C. Реакційну суміш згущували у вакуумі, залишок розчиняли в дихлорметані і промивали водою. Органічну фазу сушили над сульфатом магнію і згущували у вакуумі. Залишок змішували з водою, відсмоктували і сушили.

Вихід 99мг (77% від теоретичного)

Точка плавлення 175°C (розкл.)

Приклад 8

8-Ціано-1-циклопропіл-7-[(1S,6S)-2-(3-оксобутил)-2,8-діазабіцикло[4.3.0]нонан-8-іл]-6-фтор-1,4-дигідро-4-оксо-3-хінолінкарбонова кислота



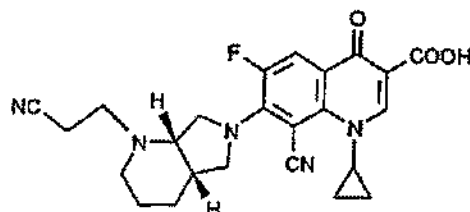
300мг (0.76 ммоль) 8-ціано-1-циклопропіл-7-[(1S,6S)-2,8-діазабіцикло[4.3.0]нонан-8-іл]-6-фтор-1,4-дигідро-4-оксо-3-хінолінкарбонової кислоти і 0.63мл (7.6 ммоль) метилвінілкетону протягом 2 годин нагрівали в 5мл метилгліколю із зворотнім холодильником. Реакційну суміш згущували у вакуумі, залишок перемішували з водою і відсмоктували.

Вихід 245мг (69% від теоретичного)

Точка плавлення 158 - 160°C

Приклад 9

8-Ціано-1-циклопропіл-7-[(1S,6S)-2-(2-ціанетил)-2,8-діазабіцикло[4.3.0]нонан-8-іл]-6-фтор-1,4-дигідро-4-оксо-3-хінолінкарбонова кислота

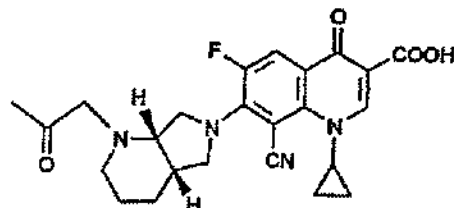


400мг (1.01 ммоль) 8-ціано-1-циклопропіл-7-[(1S,6S)-2,8-діазабіцикло[4.3.0]нонан-8-іл]-6-фтор-1,4-дигідро-4-оксо-3-хінолінкарбонової кислоти і 1.03мл (10.1 ммоль) нітрилу акрилової кислоти протягом 1 години нагрівали в 7.5мл метилгліколю при 120°C. Реакційну суміш згущували у вакуумі, залишок перемішували з водою і відсмоктували. Одержаний сирий продукт перекристалізували із етанолу. Вихід 136мг (91% від теоретичного).

Точка плавлення 250°C

Приклад 10

8-Ціано-1-циклопропіл-7-[(1S,6S)-2-(2-оксипропіл)-2,8-діазабіцикло[4.3.0]нонан-8-іл]-6-фтор-1,4-дигідро-4-оксо-3-хінолінкарбонова кислота

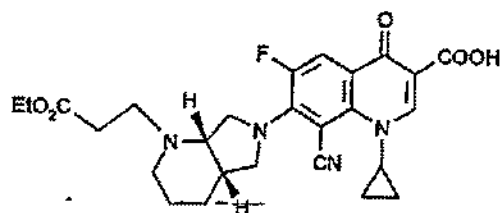


Вказану в заголовку сполуку одержували аналогічно прикладові 7 шляхом реакції з хлорацетоном.

Точка плавлення 74 - 75°C

Приклад 11

8-Ціано-1-циклопропіл-7-[(1S,6S)-2-(2-етоксикарбоніл-етил)-2,8-діазабіцикло[4.3.0]нонан-8-іл]-6-фтор-1,4-дигідро-4-оксо-3-хінолінкарбонова кислота

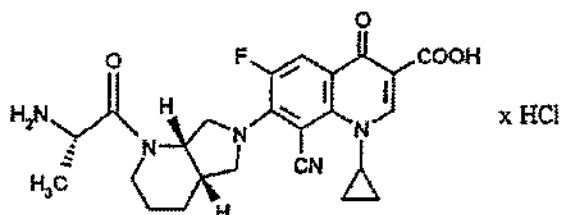


Вказану в заголовку сполуку одержували аналогічно прикладові 8 шляхом взаємодії з етиловим естером акрилової кислоти

Точка плавлення 148 - 150°C

Приклад 12

Гідрохлорид 8-ціано-1-циклопропіл-7-[(1S,6S)-2-((S)-аланіл)-2,8-діазабіцикло[4.3.0]нонан-8-іл]-6-фтор-1,4-дигідро-4-оксо-3-хінолінкарбонової кислоти



250мг (0,63 ммоль) 8-ціано-1-циклопропіл-7-[(1S,6S)-2,8-діазабіцикло[4.3.0]нонан-8-іл]-6-фтор-1,4-дигідро-4-оксо-3-хінолінкарбонової кислоти, 150мг (0,69 ммоль) N-трет-бутилоксикарбоніл-1-аланін-N-карбоксиангідриду і 12,5мг N,N-диметиламінопіридину розчиняли в 7,5мл диметилформамиду. Розчин протягом 3 годин перемішували при кімнатній температурі і потім згущували у вакуумі. Залишок перемішували з 20мл суміші 4N соляної кислоти і діоксану (1:1) і протягом 3 годин нагрівали при 60°C. Реакційну суміш згущували у вакуумі, а потім утворений залишок перекристалізували із ацетонітрилу.

Вихід 164мг (52% від теоретичного)

Точка плавлення 245°C (розкл.)

Приклад 13

Гідрохлорид 8-ціано-1-циклопропіл-7-[(1S,6S)-2-((R)-аланіл)-2,8-діазабіцикло[4.3.0]нонан-8-іл]-6-фтор-1,4-дигідро-4-оксо-3-хінолінкарбонової кислоти

Вказану в заголовку сполуку одержували аналогічно прикладові 12 шляхом взаємодії з N-трет-бутилоксикарбоніл-D-аланін-N-карбоксиангідридом

Точка плавлення 213°C (розкл.)

Приклад 14

Гідрохлорид 8-ціано-1-циклопропіл-7-[(1S,6S)-2-((S)-валініл)-2,8-діазабіцикло[4.3.0]нонан-8-іл]-6-фтор-1,4-дигідро-4-оксо-3-хінолінкарбонової кислоти

Вказану в заголовку сполуку одержували аналогічно прикладові 12 шляхом взаємодії з N-трет-бутилоксикарбоніл-1-валін-N-карбоксиангідридом

Точка плавлення 255°C (розкл.)

Приклад 15

Гідрохлорид 8-ціано-1-циклопропіл-7-[(1S,6S)-2-((S)-фенілаланіл)-2,8-діазабіцикло[4.3.0]нонан-8-іл]-6-фтор-1,4-дигідро-4-оксо-3-хінолінкарбонової кислоти

Вказану в заголовку сполуку одержували аналогічно прикладові 12 шляхом взаємодії з N-трет-

бутилоксикарбоніл-1-фенілаланін-N-карбоксиангідридом

Точка плавлення 230°C (розкл.)

Приклад 16

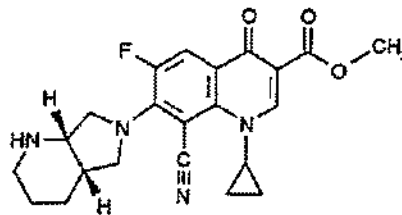
Гідрохлорид 8-ціано-1-циклопропіл-7-[(1S,6S)-2-((S)-лейциніл)-2,8-діазабіцикло[4.3.0]нонан-8-іл]-6-фтор-1,4-дигідро-4-оксо-3-хінолінкарбонової кислоти

Вказану в заголовку сполуку одержували аналогічно прикладові 12 шляхом взаємодії з N-трет-бутилоксикарбоніл-1-лейцин-N-карбоксиангідридом

Точка плавлення 270 - 274°C (розкл.)

Приклад 17

Метилловий естер 8-ціано-1-циклопропіл-7-[(1S,6S)-2,8-діазабіцикло[4.3.0]нонан-8-іл]-6-фтор-1,4-дигідро-4-оксо-3-хінолінкарбонової кислоти



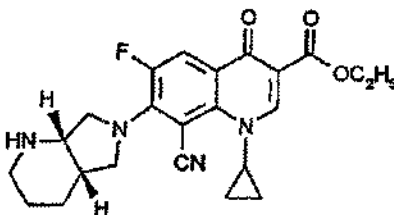
200мг (0,625 ммоль) метилового естеру 8-ціано-1-циклопропіл-7-хлор-6-фтор-1,4-дигідро-4-оксо-3-хінолінкарбонової кислоти, 86мг (0,683 ммоль) (1S,6S)-2,8-діазабіцикло[4.3.0]нонану і 150мг (1,34 ммоль) 1,4-діазабіцикло[2.2.2]октану протягом 48 годин при кімнатній температурі перемішували в 6мл ацетонітрилу. Потім випарювали і розподіляли між 15мл хлороформу і 20мл насиченого розчину карбонату натрію. Органічну фазу відокремлювали, водну фазу екстрагували хлороформом і об'єднали екстракти після сушіння сульфатом натрію випарювали. Для очищення хроматографували на силікагелі сумішшю етилацетату, етанолу і 25%-водного розчину аміаку.

Вихід 140мг

Точка плавлення 231°C (розкл.)

Приклад 18

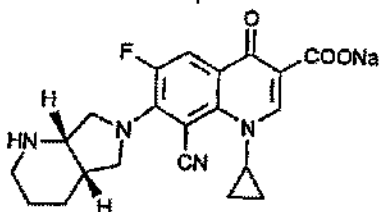
Етиловий естер 8-ціано-1-циклопропіл-7-[(1S,6S)-2,8-діазабіцикло[4.3.0]нонан-8-іл]-6-фтор-1,4-дигідро-4-оксо-3-хінолінкарбонової кислоти



14,32г (45 ммоль) етилового естеру 8-ціано-1-циклопропіл-6,7-дифтор-1,4-дигідро-4-оксо-3-хінолінкарбонової кислоти, 6,31г (50 ммоль) (1S,6S)-2,8-діазабіцикло[4.3.0]нонану і 10,22г (101 ммоль) триетиламіну протягом 4 годин кип'ятили в 270мл ацетонітрилу зі зворотним холодильником. Реакційній суміші давали постояти кілька годин при кімнатній температурі, відсмоктували, викристалізовану тверду речовину, промивали ацетонітрилом і сушили. Одержували 15,6г бежевої твердої речовини (82% від теоретичного).

Точка плавлення 209 - 210°C

Приклад 19
8-Ціано-1-циклопропіл-7-[(1S,6S)-2,8-діазабіцикло[4.3.0]нонан-8-іл]-6-фтор-1,4-дигідро-4-оксо-3-хінолінкарбонової кислоти натрієва сіль



2,12г (5 ммоль) етилового естеру 8-ціано-1-циклопропіл-7-[(1S,6S)-2,8-діазабіцикло[4.3.0]нонан-8-іл]-6-фтор-1,4-дигідро-4-оксо-3-хінолінкарбонової кислоти і 0,21г (5,2 ммоль) гідроксиду натрію протягом 2 годин нагрівали в 10мл етанолу із зворотнім холодильником. Потім більшу частину етанолу відганяли у вакуумі. Залишок розводили гексаном, результуючу тверду речовину відсмоктували і сушили. Одержували 2,07г бежевої твердої речовини (98,9% від теоретичного).

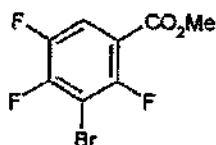
Точка плавлення 235°C (розкл.)

Приклад 20

Етил 8-ціано-1-циклопропіл-6,7-дифтор-1,4-дигідро-4-оксо-3-хінолінкарбоксилат

Стадія а

Метил 3-бромо-2,4,5-трифторбензоат

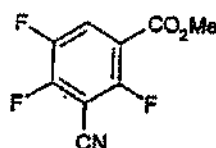


До 772г 3-бромо-2,3,5-трифторбензоїлфториду в 1460мл метанолу при охолодженні по краплям додавали 340г триетиламіну. Суміш протягом 1 години перемішували при кімнатній температурі. Реакційну суміш згущували у вакуумі і залишок розчиняли у воді та метиленхлориді, обидві фази відокремлювали і водну фазу знову обробляли метиленхлоридом. Метиленхлоридні фази сушили над Na_2CO_3 і згущували у вакуумі. Залишок дистилювали у вакуумі.

Вихід 752,4г, точка кипіння 122°C/20 мбар

Стадія б

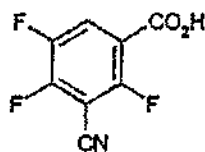
Метил 3-ціано-2,4,5-трифторбензоат



Суміш 269г метил-2-бромо-2,4,5-трифторбензоату, 108г ціаніду міді (І) і 400мл диметилформаміду протягом 5 годин кип'ятили із зворотнім холодильником. Всі леткі складові відганяли у вакуумі. Фракційна дистиляція у вакуумі дає 133г бажаної сполуки з точкою кипіння 88 - 89°C/0,01 мбар.

Стадія в

3-Ціано-2,4,5-трифторбензойна кислота



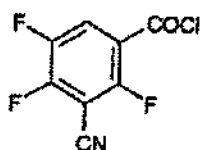
Розчин 156г метил-3-ціано-2,4,5-трифторбензоату в суміші 960мл льодяної оцтової кислоти, 140мл води і 69мл концентрованої H_2SO_4 протягом 8 годин кип'ятили із зворотнім холодильником. Оцтову кислоту відганяли і залишок розчиняли водою. Осад відфільтровували, промивали і сушили.

Вихід 118,6г білого порошку

Точка плавлення 187 - 190 °C

Стадія г

3-Ціано-2,4,5-трифторбензоїлхлорид

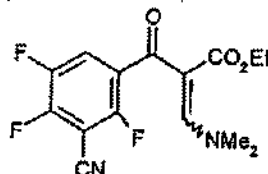


111г 3-ціано-2,4,5-трифторбензойної кислоти, 84г оксалілхлориду і кілька крапель диметилформаміду протягом 5 годин перемішували в 930мл сухого метиленхлориду при кімнатній температурі. Суміш згущували і залишок дистилювали у вакуумі.

Вихід 117,6г жовтої маслянистої рідини

Стадія д

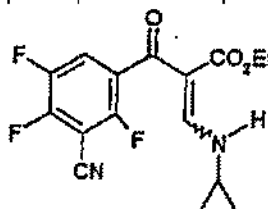
Етил 2-(3-ціано-2,4,5-трифторбензоїл)-3-диметиламіноакрилат



Розчин 55г 3-ціано-2,4,5-трифторбензоїлхлориду в 50мл толуолу по краплям додавали до розчину 36,5г етил-3-диметиламіноакрилату і 26,5г триетиламіну в 140мл толуолу при температурі від 50 до 55°C. Реакційну суміш протягом 2 годин перемішували при 50°C, а потім згущували у вакуумі. Сирий продукт без подальшого очищення використовували у наступній стадії.

Стадія е

Етил 2-(3-ціано-2,4,5-трифторбензоїл)-3-циклопропіламіноакрилат

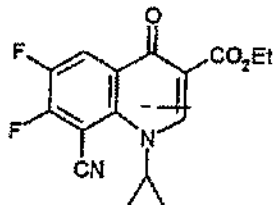


30г льодяної оцтової кислоти при 20°C по краплями додавали до продукту із стадії "д". Потім по краплями додавали 15,75г циклопропіламіну в 30мл толуолу. Суміш 1 годину перемішували при 30°C. Потім додавали 200мл води і перемішували ще 15 хвилин. Органічну фазу відокремлювали,

екстрагували 100мл води, сушили над Na_2CO_3 і згущували у вакуумі. Сирій продукт без подальшого очищення використовували в наступній стадії.

Стадія е

Етил 8-ціано-1-циклопропіл-6,7-дифтор-1,4-дигідро-4-оксохінолін-3-карбоксилат



Суміш сирого продукту із стадії е, 27,6г K_2CO_3 і 80мл диметилформаміду при кімнатній температурі перемішували протягом 16 годин. Потім реакційну суміш виливали до 750мл льодяної води, осад відфільтровували, промивали 80мл холодного метанолу і сушили.

Вихід 47г

Точка плавлення 209 - 211°C

Фармацевтична композиція пояснюється наступними прикладами

Приклад 21

Розчин для ін'єкцій

2,0г сполуки прикладу 1

0,5г хлориду натрію

0,9г берилового спирту

до 100мл води для ін'єкції

Даний розчин одержують наступним чином

Сполуку прикладу 1 і хлорид водню розчиняють в 80% використовуваній воді. До одержаного розчину додають бензиловий спирт, після чого додають залишок води. Одержаний розчин піддають стерильній фільтрації, наповнюють ним придатні ємності і, при необхідності, піддають автоклавуванню.

Приклад 22

Розчин для перорального використання

1г сполуки прикладу 1

1г вискодисперсної кремнієвої кислоти

до 100мл тригліцеридів з середньою довжиною ланцюга

Даний розчин одержують наступним чином

Сполуку прикладу 1 і вискодисперсну кремнієву кислоту додають при перемішуванні до тригліцеридів з середньою довжиною ланцюга. Одержану суміш піддають гомогенізації і наповнюють нею придатні ємності.

Приклад 22

Таблетка вагою 68мг

25мг сполуки прикладу 1

39мг маніту

3,25мг полівінілпіролідону

0,75мг стеарату магнію

Дану таблетку одержують наступним чином

Сполуку прикладу 1 і маніт гранулюють з розчином полівінілпіролідону у воді. Одержаний продукт висушують і просівають. Одержаний гранулят змішують із стеаратом магнію і пресують у таблетку вагою 68мг.