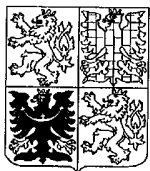


PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **15.09.1998**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **15.09.1997 25.08.1998**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1997/058891 1998/139859**

(33) Země priority: **US US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **16.08.2000**
(Věstník č. 8/2000)

(86) PCT číslo: **PCT/US98/19138**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO99/14214**

(21) Číslo dokumentu:

2000 - 931

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 D 401/04

A 61 K 31/47

A 61 P 31/04

(71) Přihlašovatel:

THE PROCTER & GAMBLE COMPANY, Cincinnati,
OH, US;

(72) Původce:

Ledoussal Benoir, Mason, OH, US;
Almstead Ji-In Kim, Loveland, OH, US;
Gray Jeffrey Lyle, Loveland, OH, US;
Hu Xiufeng Eric, Cincinnati, OH, US;

(74) Zástupce:

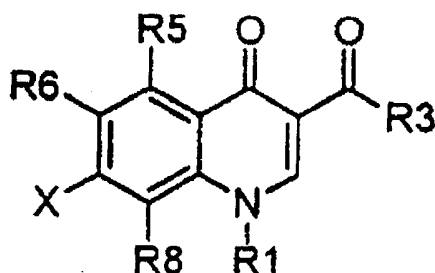
PATENTSERVIS PRAHA a.s., Jivenská 1, Praha 4,
14000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Sloučenina se strukturou chinolonu,
farmaceutický prostředek a použití**

(57) Anotace:

Nové antimikrobiální sloučeniny podle obecného vzorce I,
kde S, R1, R3, R5, R6 a R8 mají specifický význam a/nebo
optický izomer, diastereomer nebo enantiomer této struktury,
dále pak farmaceuticky přijatelná sůl, hydrát, nebo její
biohydrolyzovatelný ester, amid nebo imid a dále
farmaceutické prostředky a použití těchto prostředků pro léčbu
mikrobiálních infekcí. Deriváty těchto látek, které mají
antimikrobiální účinky.



SLOUČENINA SE STRUKTUROU CHINOLONU, FARMACUTICKÝ PROSTŘEDEK A POUŽITÍ

PV 2000-931

OBLAST TECHNIKY

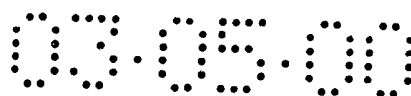
Předmětem navrhovaného vynálezu jsou nové antimikrobiální sloučeniny, přípravky, které je obsahují a jejich použití.

DOSAVADNÍ STAV TECHNIKY

Chemická a lékařská literatura popisuje sloučeniny s antimikrobiálním efektem, tzn. schopné zničit nebo schopné potlačovat růst nebo reprodukci mikroorganismů, jako jsou bakterie. Tyto a jiné antimikrobiální sloučeniny jsou popsány v Antibiotic, Chemotherapeutics and Antibacterial Agents for Disease Control (M. Grayson, ed. 1982) a E. Gale et al., The Molecular Basis of Antibiotic Action 2d edition (1981).

Mechanismy účinku těchto látek jsou odlišné. Je však pravděpodobné, že účinkují jedním z následujících způsobů: inhibice syntézy nebo oprav buněčné stěny, ovlivněním permeability buněčné stěny, inhibicí syntézy bílkovin nebo inhibicí syntézy nukleových kyselin. Například, beta-laktamová antibiotika účinkují prostřednictvím inhibice proteinů vážících penicilin („penicillin binding proteins“, PBP) v bakteriích, přičemž tyto proteiny jsou zodpovědné za syntézu buněčné stěny. Jiným příkladem mohou být chinoliny, které účinkují částečně jako inhibitory syntézy DNA a tím zabráňují buněčnému dělení.

Farmakologické charakteristiky antibiotik a jejich použitelnost pro patřičný druh léčby se liší. Například, třídy antibiotik (ale i antibiotika v rámci jedné třídy) se mohou odlišovat v 1) svojí relativní účinnosti proti různým druhům mikroorganismů, 2) svojí schopností rozvíjet bakteriální rezistenci a 3) svými farmakologickými charakteristikami jako jsou biodostupnost a biodistribuce. Z toho vyplývá, že volba vhodné sloučeniny s antibakteriálním (nebo jiným antimikrobiálním) účinkem je závislá na klinické situaci a vyžaduje analýzu mnoha faktorů, včetně typu mikroorganismu, požadovanému způsobu aplikace, lokalizaci infekce, která má být léčena a dalším faktorům. Bohužel, mnoho pokusů připravit vylepšené antibiotikum přináší dvojznačné výsledky. Ve skutečnosti jen velmi málo antibiotik které jsou vyráběny je skutečně klinicky přijatelných co se týče jejich spektra antimikrobiální aktivity, zamezení vzniku mikrobiální rezistence a farmakologie. Nedostatek takových látek tedy přetrvává a stále je potřeba hledat nová antibiotika, která budou efektivní proti rezistentním kmenům mikroorganismů.



Některé sloučeniny typu 1,4 dihydrochinolon, naftylhydridin nebo podobné heterocyklicé skupiny jsou známy v současném stavu techniky jako sloučeniny s antimikrobiálním účinkem a jsou popsány v následujících citacích: R. Albrecht, *Prog. Drug Research*, Vol. 21, p. 9 (1977), J. Wolfson et al., „The Fluoroquinolones: Structure, Mechanisms of Action and Resistance and Spectra of Activity In Vitro“, *Antimicrob. Agents and Chemother.*, Vol. 28, p. 581 (1985), G. Klopman et al., *Antimicrob. Agents and Chemother.*, Vol. 31, p. 1831 (1987), M.P. Wentland et al., *Ann Rep. Med. Chem.*, Vol. 20, p. 145 (1986), J.B.Cornett et al., *Ann Rep. Med. Chem.*, Vol. 21, p. 139 (1986), P.B.Fernandez et al., *Ann Rep. Med. Chem.*, Vol. 22, p. 117 (1987), A.Koga et al., „Structure-Activity Relationship of Antibacterial 6,7- and 7,8-Disubstituted 1-alkyl-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxylic Acids“, *J. Med. Chem.* Vol. 23, pp. 1358-1363 (1980), J.M.Domagala et al., *J. Med. Chem.* Vol. 31, p. 991 (1988), T.Rosen et al., *J. Med. Chem.* Vol. 31, p. 1586 (1988), T.Rosen et al., *J. Med. Chem.* Vol. 31, p. 1598 (1988), B.Ledoussal et al., „Non 6-Fluoro Substituted Quinolone Antibacterials: Structure and Activity“, *J. Med. Chem.* Vol. 35, p. 198-200 (1992), J.M.Domagala et al., „Quinolone Antibacterials Containing the New 7-(3-(1-Aminoethyl)-1-pyrrolidinyl) Side Chain: The Effects of the 1-Aminoethyl Moiety and Its Stereochemical Configurations on Potency and in Vivo Efficacy“, *J. Med. Chem.* Vol. 36, p. 871-882 (1993), Hagen et al., „Synthesis and Antibacterial Activity of New Quinolones Containing a 7-(3-(1-Amino-1-methylethyl)-1-pyrrolidinyl) Moiety. Gram Positive Agents with Excellent Oral Activity and Low Side-Effect Potential“, *J. Med. Chem.* Vol. 37, p. 733-738 (1994), V.Cecchetti et al., „Potent 6-Desfluoro-8-methylquinolones as New Lead Compounds in Antibacterial Chemotherapy“, *J. Med. Chem.* Vol. 39, p. 4952-4957 (1996), Hong et al., „Novel 5-Amino-6-methylquinoline Antibacterials: a New Class of Non-6-fluoroquinolones“, *Biol. of Med. Chem. Lett.*, Vol. 7, pp. 1875-1878 (1997), U.S. patent č. 4,844,902, Groche 4.6. 1989, U.S. patent č. 5,072,001, Hagen & Suto 10.1. 1991, U.S. patent č. 5,328,908, Demuth & White 12.6. 1994, U.S. patent č. 5,457,104, Bartel et al., 10.10. 1995, U.S. patent č. 5,556,979, Philipps et al., 17.9. 1996, evropská přihláška vynálezu č. 572,256, Ube Ind 1.12. 1993, evropská přihláška vynálezu č. 775,702, Toyama Chem. Co. 28.5. 1997, japonská přihláška vynálezu č. 62/255,482 Kyorin Pharm. Co. 1.3. 1995.

Podobnost strukturní aktivity chinolinů je předmětem důkladného studia po dobu delší než deset let. Výsledkem těchto studií bylo zjištění že různé funkční skupiny na specifických místech chinolinového cyklu mají různé funkce. Například v A.Koga et al., „Structure-Activity Relationship of Antibacterial 6,7- and 7,8-Disubstituted 1-alkyl-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxylic Acids“, *J. Med. Chem.* Vol. 23, pp. 1358-1363 (1980) je popisováno nerovnováha 6- a 8- chinolinové pozice a důležitost substituce 6-chinolinové pozice. Koga

ukazuje na příkladech, že 6-fluoro, 8-vodík substituce je důležitější než 6-vodík, 8-fluoro nebo halo substituce. Jako důsledek této ranné studie se pozornost zaměřila na 6-fluoro substituované struktury, aby od nich mohly být odvozeny další generace chinolinů. Bez ohledu na to co je známo v současném stavu techniky, plný význam chinolonů jako látek s antibakteriální aktivitou dosud nebyl objeven. Příklady bakteriálních infekcí rezistentních k antibiotikům jsou známy již dlouho, ale teprve nyní se stávají významnou hrozbou pro zdraví populace v rozvinutém světě. Vznik mikrobiální rezistence (pravděpodobně jako výsledek intenzivního používání antibiotik po dlouhou dobu) se stává čím dál tím důležitějším faktorem a předmětem zájmu medicínské vědy. „Rezistence“ může být definována jako existence organismu v rámci populace jednoho mikrobiálního druhu, který je méně citlivý k účinkům příslušného antibiotika. Tato rezistence vzniká v důsledku prostředí jako jsou nemocnice, léčebny kde je velké množství infekčních mikroorganismů a zároveň se zde používají ve vysoké míře antibiotika. Viz např. W.Sanders et al., „Inducible Beta-lactamases: Clinical and Epidemiologic Implications for Use of Newer Cephalosporins“, Reviews of Infectious Diseases p.830 (1988).

Pathogenní bakterie jsou známy svojí schopností vyvíjet si rezistenci pomocí celé řady mechanismů, včetně inaktivace antibiotik bakteriálními enzymy (např. β -laktamázy hydrolyzují penicilin a cefalosporiny), aktivní odstraňování antibiotik pomocí aktivních transportních systémů, modifikací cílových míst účinku antibiotika pomocí mutací a genetické rekombinace (např. rezistence k penicilinu u *Neisseria gonorrhoeae*) nebo získáním standardně přenositelného genu z externího zdroje a jeho použití pro vytvoření rezistence (např. methicillinová rezistence u *Staphylococcus aureus*). Existuje několik gram-pozitivních patogenů, jako je např. *Enterococcus faecium* rezistentní k vancomycinu, které jsou rezistentní na v podstatě všechna komerčně dostupná antibiotika.

Bohužel všechna existující antibiotika mají pouze limitovanou schopnost zamezit vzniku rezistence. Je proto vhodné komerčně využít chinoliny s jejich vynikajícími vlastnostmi proti rezistentním kmenům mikrobů.

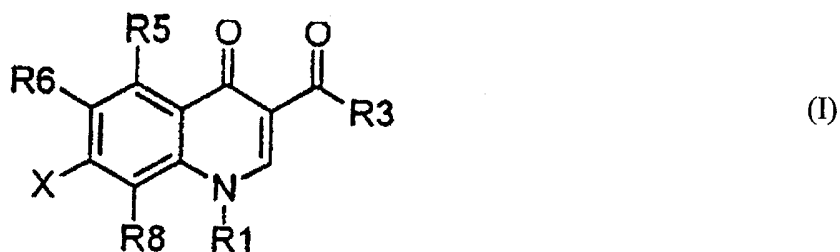
PODSTATA VYNÁLEZU

Předmětem navrhovaného vynálezu je popsat antimikrobiální agens na bázi chinolonu a chinolonylu které by byly použitelné proti širokému spektru mikrobů a obzvláště pak proti bakteriím.

Dále vynález popisuje takové antimikrobiální sloučeniny, které jsou účinné proti mikrobům rezistentním na chinolon.

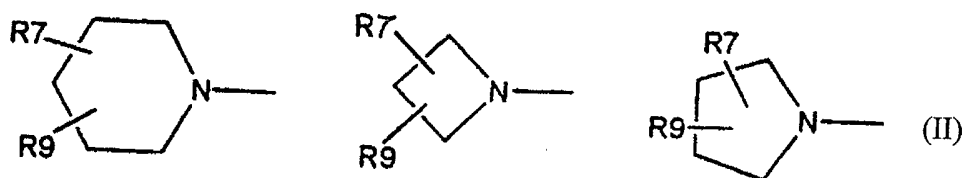
Objevili jsme novou řadu látek na bázi chinolonu a chinolonylu které jsou účinné proti rezistentním mikrobům a zajišťují dostatečnou aktivitu. Navíc bylo zjištěno, že tyto sloučeniny na bázi chinolonu a chinolonylu neodpovídají vztahům mezi strukturou a aktivitou, obecně uznávaným v současném stavu techniky.

Navrhovaný vynález popisuje sloučeniny podle obecného vzorce:



kde:

(a) X je:



- (b) R1 je C1 až asi C3 cykloalkyl, C1 až asi C2 alkanyl, C2 až asi C3 lineární alkenyl, C3 až asi C4 větvený alkanyl nebo alkenyl, přičemž všechny tyto alkyly nebo cykloalkyly mohou být nesubstituované nebo substituované od 1 do asi 3 fluorů, a fenyl může být nesubstituovaný nebo substituovaný od 1 do asi 3 fluorů, nebo jednou hydroxy skupinou v 4-pozici,
- (c) R3 je vodík nebo hydroxyskupina,
- (d) R5 je vodík, hydroxy, amino nebo halo skupina, C1 až C2 alkanyl, C2 alkenyl nebo methoxy skupina, všechny tyto alkylové skupiny mohou být buď nesubstituované nebo substituované od 1 do asi 3 fluorů,
- (e) R6 je vodík, hydroxyskupina, aminokarbonyl, brom, kyanoskupina, C1 až asi C2 alkanyl, C2 až asi C4 alkanyl nebo alkenyl, přičemž všechny tyto alkyly nebo cykloalkyly mohou být nesubstituované nebo substituované od 1 do asi 3 fluorů, a methylové nebo ethylové skupiny mohou být substituované jednou hydroxy nebo amino skupinou,
- (f) R8 je chlor, brom, methoxyskupina, C1 až asi C2 alkanyl, C2 až asi C4 alkanyl nebo alkenyl, přičemž všechny tyto alkyly nebo cykloalkyly mohou být nesubstituované nebo substituované od 1 do asi 3 fluorů,

- (g) R7 je aminoskupina, která je připojena na cyklický uhlovodík X, který nesousedí s dusíkem zabudovaným do cyklu, tato aminoskupina může být nesubstituovaná nebo substituovaná jedním nebo dvěma C1 až C3 alkanyly, nebo je aminoalkanyl připojený na cyklický uhlovodík X, a je to C1 až C3 alkanyl substituovaný jednou aminoskupinou, přičemž tato aminoskupina může být nesubstituovaná nebo substituovaná jedním nebo dvěma C1 až C3 alkanyly,
- (h) Každé R9 je nezávisle vodík, C1 až asi C4 alkanyl, C2 až asi C6 alkenyl nebo alkynyl a C3 až asi C6 fúzní nebo spirocyklický alkylový cyklus přičemž všechny tyto alkyly mohou být nesubstituované nebo substituované od 1 do asi 3 fluorů,
- (i) R7 skupina, je popsána pod (g) a R9 skupina, je popsána pod (h), mohou být eventuálně spojené a tím mohou vytvářet fúzní nebo spirocyklický cyklus s cyklem obsahujícím dusík popsaným jako (a), tento fúzní nebo spirocyklický cyklus obsahuje od 2 do asi 5 uhlíků a 0 nebo 1 dusík, ale pokud je cyklus fúzní, je vhodné aby R8 bylo jiné než chlor či brom,

nebo optický izomer, diastereomer nebo enantiomer této struktury, dále pak farmaceuticky přijatelnou sůl, hydrát, nebo biohydrolyzovatelný ester amin nebo imid. Navíc, použití látek podle navrhovaného vynálezu jako výchozího materiálu, je také předmětem navrhovaného vynálezu.

Bylo zjištěno, že sloučeniny podle navrhovaného vynálezu a prostředky obsahující tyto sloučeniny jsou efektivní antimikrobiální agens proti širokému spektru patogeních mikroorganismů a jejich výhodou je nízká hladina mikrobiální rezistence, redukováná toxicita a zlepšená farmakologie.

Navrhovaný vynález popisuje sloučeniny, léčivé formy, a způsoby podání těchto látek lidem a zvířatům. Konkrétní sloučeniny a prostředky určené pro komerční využití musí být samozřejmě farmaceuticky přijatelné. Jak je zde používán, termín „farmaceuticky přijatelné“ popisuje takové sloučeniny, které jsou vhodné pro použití u lidí a/nebo zvířat bez nežádoucích postranních efektů (jako je toxicita, dráždění a alergická reakce) a s dostatečným poměrem riziko / zisk.

Slovník použitých termínů:

Pokud není uvedeno jinak, následující termíny mají tento význam.

„Alkanyl“ je nesubstituovaný nebo substituovaný, větvený nebo nevětvený nasycený uhlovodíkový radikál, mající od 1 do 8 uhlíkových atomů, lépe pak od 1 do 4 uhlíkových atomů. Nejvhodnějšími alkanylovými skupinami jsou např. methyl, ethyl, propyl, isopropyl a butyl.

„Alkenyl“ je nesubstituovaný nebo substituovaný, větvený nebo nevětvený uhlovodíkový radikál, mající od 2 do 8 uhlíkových atomů, lépe pak od 2 do 4 uhlíkových atomů a obsahuje alespoň jednu dvojnou vazbu mezi dvěma uhlíky.

„Alkynyl“ je nesubstituovaný nebo substituovaný, větvený nebo nevětvený uhlovodíkový radikál, mající od 2 do 8 uhlíkových atomů, lépe pak od 2 do 4 uhlíkových atomů a obsahuje alespoň jednu trojnou vazbu mezi dvěma uhlíky.

„Alkyl“ je alkanyl, alkenyl a alkynyl tak jak byly definovány výše, pokud není uvedeno jinak pouze ve vztahu k jednomu nebo druhému nebo jiným omezením. Termín alkyl si udržuje svůj význam i když je použit jako součást jiného slova (příklady jsou dále např. alkylen nebo haloalkyl). V těchto slovech je možné nahradit termín alkyl jakýmkoliv výrazem – alkanyl, alkenyl anebo alkynyl což patřičně specifikuje význam termínu.

„Alkylen“ je uhlovodíkový diradikál. Nejvhodnějším alkylem je ethylen a methylen.

„Amino“ je substituovaný nebo nesubstituovaný $-NH_2$.

„Haloalkyl“ je alkyl obsahující jeden nebo dva halogeny (fluor, chlor, brom nebo jód). Fluoroalkyl je tedy příkladem typu haloalkylu.

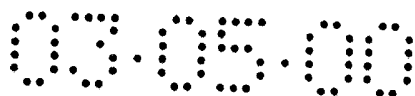
„Heteroatom“ je atom dusíku, síry nebo kyslíku. Skupina obsahující jeden nebo více heteroatomů může obsahovat rozdílné heteroatomy.

„Heteroalkyl“ je nesubstituovaný nebo substituovaný nasycený radikál obsahující od 2 do 8 jednotek, které představují uhlíkové atomy a jeden nebo dva heteroatomy.

„Karbocyklický cyklus“ je nesubstituovaný nebo substituovaný, nasycený, nenasycený, nebo aromatický uhlovodíkový cyklický radikál. Karbocyklické cykly mohou být monocyklické nebo fúzní, spojené mostem nebo mohou tvořit spiropolycyklický systém. Monocyklické karbocyklické cykly budou celkem obsahovat od 3 do 9 atomů, lépe pak od 3 do 6 atomů. Polycyklické karbocyklické cykly obsahují od 7 do 17 atomů, lépe pak od 7 do 12 atomů.

„Cykloalkyl“ je nesubstituovaný nebo substituovaný, ale ne aromatický karbocyklický cyklický radikál. Preferovaný cykloalkyl je nasycený a může to být cyklopropyl, cyklobutyl a cyklopentyl, nejlépe pak cyklopropyl.

„Heterocyklický cyklus“ nesubstituovaný nebo substituovaný, nasycený, nenasycený, nebo aromatický uhlovodíkový cyklický radikál obsahující v cyklusovém řetězci atomy uhlíku a jeden nebo více heteroatomů. Heterocyklické cykly mohou být monocyklické nebo fúzní, spojené mostem nebo mohou tvořit spiropolycyklický systém. Monocyklické karbocyklické cykly budou celkem obsahovat od 3 do 9 atomů uhlíku a heteroatomů, lépe pak od 3 do 6 atomů uhlíku a heteroatomů. Polycyklické karbocyklické cykly obsahují od 7 do 17 atomů uhlíku a heteroatomů, lépe pak od 7 do 13 atomů uhlíku a heteroatomů.



„Aryl“ je nesubstituovaný nebo substituovaný aromatický karbocyklický radikál. Preferovanou arylovou skupinou může být například fenyl, 2,4-difluorofenyl, 4-hydroxyfenyl, tolyl, xylyl, kumenyl, naftyl. Nejvhodnějšími substituenty pro aryl jsou fluor a hydroxyskupina.

„Heteroaryl“ je nesubstituovaná nebo substituovaná aromatická heterocyklická skupina. Preferované heteroarylové skupiny jsou například thienyl, furyl, pyrrolyl, pyridinyl, pyrazinyl, thiazolyl, chinoliny, pyrimidinyl a tetrazolyl.

„Alkoxy“ je kyslíkový radikál mající uhlovodíkový substituent, kde uhlovodíkový řetězec je alkyl (tzn. $-O\text{-alkyl}$ nebo $-O\text{-alkanyl}$). Preferované alkoxy skupiny jsou nasycené, např. methoxy, ethoxy, propoxy a allyoxy.

„Alkylamino“ je aminoradikál s jedním nebo dvěma alkylovými substituenty (tzn. $-NH\text{-alkyl}$). Alkylové skupiny jsou nasycené a příkladem může být: methyl nebo ethyl.

„Arylalkyl“ je alkylový radikál substituovaný arylovou skupinou. Preferovanou arylalkylovou skupinou může být např. benzyl a fenylethyl.

„Arylamino“ je aminový radikál substituovaný arylovou skupinou (tzn. $-NH\text{-aryl}$).

„Aryloxy“ je kyslíkový radikál mající arylový substituent (tzn. $-O\text{-aryl}$).

„Acy“ nebo „karbonyl“ jsou popisovány jako radikály vzniklé odstraněním hydroxylové funkční skupiny z karboxylové kyseliny (tzn. $R\text{-C}(O)\text{-}$). Preferovanou acylovou skupinou je např. formyl a alkylacetylové skupiny jako propionyl.

„Acyloxy“ je kyslíkový radikál mající acylový substituent (tzn. $-O\text{-acyl}$), např. $-O\text{-C}(O)\text{-alkyl}$.

„Acylamino“ je aminoradikál s acylovým substituentem (tzn. $-NH\text{-acyl}$) např. $-NH\text{-C}(=O)\text{-alkyl}$.

„Halo“, „halogen“, nebo „halid“ je radikál tvořený atomem chloru, bromu, fluoru nebo jodu.

Jak je dále uváděno „nižší“ uhlovodíková skupina (např. nižší alkyl) je uhlovodíková skupina obsahující od 1 do 4, lépe pak od 1 do 2 uhlíkových atomů.

„Farmaceuticky přijatelná sůl“ je kationická sůl, vytvořená na kyselé (např. karboxylové) skupině, nebo anionické soli vytvořené na zásadité (např. amino) skupině sloučeniny podle navrhovaného vynálezu. Neboť řada látek podle navrhovaného vynálezu je amfiprotních, jsou jejich soli přijatelné a akceptovatelné. Řada těchto solí je známa v současném stavu techniky. Preferované kationické soli jsou například soli alkalických kovů (jako je sodík a draslík) a soli kovů alkalických zemin (jako je hořčík a vápník) a organické soli, jako jsou např. amonné soli. Preferované anionické soli jsou halid, sírany, uhličitany, fosforečnany a podobně. Jasně pozorovatelné je použití solí obsahujících optické centrum, zatímco bez něj nic pozorovatelné není. Např. chirální sůl tartarátu může být připravena z látek podle navrhovaného vynálezu a

tato definice se vztahuje i na tuto chirální sůl. Použitelné soli jsou netoxické v použité koncentraci při které jsou podávány zvířatům nebo lidem.

Sloučeniny podle navrhovaného vynálezu jsou natolik zásadité aby vytvářely soli po přidání kyseliny. Tyto sloučeniny jsou použitelné jak jako volné zásady, tak jako soli vzniklé přidáním kyseliny, přičemž obě tyto formy jsou zahrnuty rámcem navrhovaného vynálezu. Soli vzniklé přidáním kyselin jsou v některých případech vhodnější pro použití. V praxi to znamená že musí být použito takové množství soli, které dá vzniknout aktivnímu množství volné zásady. Kyseliny použité pro přípravu solí jsou ty, které při reakci s volnou zásadou dávají vzniknout medicínsky přijatelné soli. Tyto soli obsahují neškodné aniony vzhledem k zvířecímu organismu, jako jsou např. savci, v léčebných dávkách soli, které jsou však dostatečně vysoké aby přinášely požadovaný léčebný efekt bez jakýchkoliv vedlejších nepříznivých efektů, které by byly připsatelné přítomnosti příslušných aniontů.

Příklady takových vhodných solí vzniklých přidáním kyseliny jsou např. hydrochlorid, hydrobromid, hydrojodid, síran, hydrogensíran, octan, trifluorooctan, dusičnan, citrát, fumarát, mravenčnan, stearát, sukcinát, maleát, malonát, adipát, glutarát, laktát, propionát, butyrát, tartarát, methansulfonát, trifluoromethansulfonát, p-tolulensulfonát, dodecyl sulfát, cyklohexansulfamát a podobně. Samozřejmě do rámce navrhovaného vynálezu spadají i jiné medicínsky přijatelné soli odvozené od jiných organických nebo anorganických kyselin. Soli vzniklé přidáním kyselin k zásadám podle navrhovaného vynálezu, mohou být připravené různými technikami. Např. může být volná zásada rozpuštěna v roztoku vodného alkoholu obsahujícího patřičnou kyselinu a poté je sůl izolována odpařením rozpouštědla. Je také možné připravit je reakcí volné zásady s kyselinou v organickém rozpouštědle kde se sůl oddělí sama. Pokud je izolace soli komplikovaná, je možné ji např. precipitovat jiným organickým rozpouštědlem, nebo může být získána zakoncentrováním roztoku.

Ačkoliv medicínsky přijatelné soli zásaditých látek jsou preferované, do rámce navrhovaného vynálezu spadají všechny soli vzniklé přidáním kyseliny. Všechny tyto soli jsou použitelné jako zdroje volné zásady i pokud tato sůl je zamýšlena pouze jako meziprodukt. Např. pokud sůl je připravována jen pro přečištění a identifikaci, nebo je použita jako meziprodukt při přípravě medicínsky přijatelné soli pomocí iontové výměny, i tato sůl je předmětem navrhovaného vynálezu.

„Hostitel“ je substrát schopný vyživovat mikroby, je to většinou je to živý organismus, spíše však zvíře, lépe savec a nejlépe pak člověk.

„Biohydrolyzovatelné amidy“ jsou aminoacyl, acylamino, nebo jiné amidy, látek podle navrhovaného vynálezu, které nemusí nezbytně interferovat a je lépe když neinterferují s

aktivitou přípravků, nebo které jsou běžně změněny in vivo, člověkem, nebo zvířecím subjektem tak, aby vznikla aktivní sloučenina.

„Biohydrolyzovatelné imidy“ jsou imidy podle navrhovaného vynálezu, které nemusí nezbytně interferovat a je lépe když neinterferují s aktivitou přípravků, nebo které jsou běžně změněny in vivo, člověkem, nebo zvířecím subjektem tak, aby vznikla aktivní sloučenina.

„Biohydrolyzovatelné estery“ jsou estery podle navrhovaného vynálezu, které nemusí nezbytně interferovat a je lépe když neinterferují s antimikrobiální aktivitou přípravků, nebo které jsou běžně změněny in vivo, člověkem, nebo zvířecím subjektem tak, aby vznikla aktivní sloučenina. Těchto esterů je známá celá řada a jsou popisovány v např. U.S. patent č. 4,783,443, Johnston a Mobashery, 8.1. 1988 (je zde uveden jako reference). Jedná se o estery nižších alkylů, nižších alkoxyalkylů (jako jsou acetoxymethyl, acetoxyethyl, aminokarbonyloxymethyl, pivaloyloxymethyl a pivaloyloxyethyl ester), laktonylu (jako jsou ftalidyl a thioftalidyl ester), nižších alkoxyacyloxyalkylů (jako jsou methoxykarbonyloxymethyl, ethoxykarbonyloxyethyl a izopropoxykarbonyloxyethyl ester), alkoxyalkylů, estery cholinu a alkylacylaminoalkyl estery (jako je acetamidomethyl ester).

Specifikaci chráněných forem a dalších derivátů podle obecného vzorce I není třeba uvádět neboť nejsou limitací. Použití jiných použitelných chránících skupin a forem solí je ve schopnostech každého odborníka v současném stavu techniky.

„Optický izomer“, „diastereomer“ a „stereoizomer“ mají stejný význam jaký je obvyklý v současném stavu techniky (Cf., Hawley's Condensed Chemical Dictionary, 11. vydání)

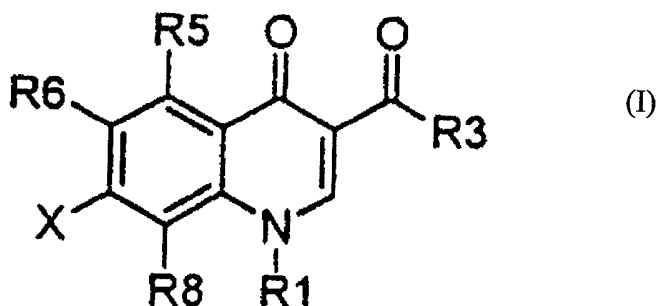
Sloučeniny podle navrhovaného vynálezu mohou mít jedno nebo více chirálních center. Výsledkem pak může být příprava jednoho optického izomeru, či diastereomeru nebo enantiomeru, spíše než druhého, např. použitím výchozích materiálů o známé chirální konfiguraci, katalyzátorů nebo rozpouštědel, nebo přípravy obou optických izomerů, či diastereomerů nebo enantiomerů, najednou (racemická směs). Sloučeniny podle navrhovaného vynálezu mohou tedy existovat jako racemická směs, směs optických izomerů, diastereomerů nebo enantiomerů, nebo stereoizomerů a poté mohou být rozděleny známými technikami jako je chirální separace, chirální chromatografie a podobně.

Je také známo, že jeden optický izomer, diastereomer, enantiomer, nebo stereoizomer může mít lepší vlastnosti než jiný. Je tedy zřejmé, že co se závěrů a nároků navrhovaného vynálezu týče, pokud je použita racemická směs, je nárokováno i použití každého jednotlivého optického izomeru, diastereomeru, enantiomeru, nebo stereoizomeru.

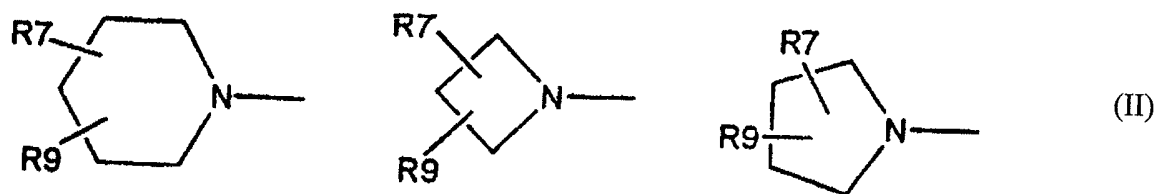
Jak je dále uváděno, chinolínové deriváty jsou zamýšleny včetně meziproduktů chinolonu nebo aktivní sloučeniny z chinolonu připravené. Těmito deriváty mohou být laktamy (např. cefem,

karbonylcefem, penem, monolaktamy atd.) kovalentně navázané na chinolon pomocí spojovací molekuly. Tyto deriváty a způsoby jejich přípravy a použití jsou zřejmé každému odborníkovi v současném stavu techniky, pomocí následujícího popisu a specifikace.

Sloučeniny podle navrhovaného vynálezu



V obecném vzorci I je X:



Nejvhodnější X je pyrrolidinylový, piperidinylový nebo azetidinylový cyklus zobrazený výše, nejvhodnější je pyrrolidinylový cyklus.

V obecném vzorci I, je R1 alkylová, cykloalkylová nebo arylová skupina. R1 cykloalkyl by obsahoval od 3 do 5 uhlíkových atomů v cyklusu, lépe pak 3 uhlíkové atomy v cyklusu. R1 cykloalkylová skupina je většinou nasycená, nebo nenasycená a pak obsahuje jednu dvojnou vazbu, je vhodnější aby byla nasycená (cykloalkanyl). R1 lineární alkanyl obsahuje od 1 do 2 uhlíkových atomů, vhodnější je methyl a ethyl, nejvhodnější pak ethyl. R1 lineární alkenyl obsahuje od 2 do 3 atomů uhlíku. Nejvhodnější je ethenyl. R1 větvený alkanyl a alkenyl obsahuje od 3 do asi 4 uhlíkových atomů. Je preferovaný větvený alkenyl, např. izopropyl, izopropenyl, izobutyl, izobutenyl a t-butyl. Všechny výše uvedené alkyly (alkanyly, alkenyly a alkynyly) nebo cykloalkyly jsou nesubstituované nebo substituované s 1 do asi 3 skupin fluoru. R1 arylová skupina může být fenyl, nesubstituovaný nebo substituovaný od 1 do asi 3 skupin fluoru, nebo jednou hydroxy skupinou v 4-pozici, preferovaný je substituovaný fenyl.

Nejvhodnější R1 je cyklopropyl, ethyl, fenyl substituovaný 1 až 3 fluory, 4-hydroxyfenyl, vhodnější je 2,4-difluorofenyl a nejvhodnější je cyklopropyl nebo ethyl.

V obecném vzorci I, je R3 vodík nebo hydroxyskupina, lépe pak hydroxyskupina. Pokud je R3 hydroxyskupina, pak spolu s karbonylem ke kterému je připojena tvoříkarboxylovou funkční skupinu. Toto je důležitá pozice pro přípravu farmaceuticky přijatelných solí, biohydrolyzovatelných esterů, aminoacylů a amidů, jak bylo výše popsáno. Do rámce navrhovaného vynálezu spadají i sloučeniny s jinými skupinami na R3.

V obecném vzorci I, je R5 vodík, amino, halo, hydroxy, methoxyskupina nebo některý alkyl. R5 alkanylové skupiny mají od 1 do asi 2 uhlíkových atomů, lépe pak jeden uhlíkový atom. R5 alkenylová skupina obsahuje 2 uhlíkové atomy. Všechny R5 alkylové a methoxy skupiny jsou nesubstituované nebo substituované 1 až 3 skupinami fluoru. Vhodnější R5 je vodík, hydroxy, chloro, bromo, aminoskupina, methyl, monofluoromethyl, difluoromethyl a trifluoromethyl. Nejvhodnější R5 je vodík, hydroxy nebo aminoskupina, methyl a zvláště pak vodík.

V obecném vzorci I, je R6 vodík, hydroxyskupina, aminokarbonyl, brom, kyanid a některý alkyl. R6 alkanylová skupina obsahuje od 1 do 2 uhlíkových atomů, lépe pak methyl nebo ethyl a nejlépe methyl. R6 alkenylové a alkynylové skupiny obsahují od 2 do asi 4 uhlíkových atomů, lépe pak 2 uhlíkové atomy s jednou dvojnou nebo trojnou vazbou, lépe pak dvojnou vazbou, preferovanou variantou je ethenyl. Všechny R6 alkylové skupiny jsou nesubstituované nebo substituované 1 až 3 skupinami fluoru. Vhodnější R6 je vodík, hydroxyskupina, methyl, monofluoromethyl, difluoromethyl a trifluoromethyl. Nejvhodnější R6 je vodík.

V obecném vzorci I, je R8 chlor, brom, methoxy, methylthio skupiny a nebo některý alkyl. R8 alkanylová skupina obsahuje od 1 do 2 uhlíkových atomů, nejlépe methyl. R8 alkylové skupiny jsou nesubstituované nebo substituované 1 až 3 skupinami fluoru. Vhodnější R8 je chloro, methyl, methoxy, methylthio, monofluoromethoxy, difluoromethoxy a trifluoromethoxy. Vhodnější R8 je methyl substituovaný 1 až 3 skupinami fluoru, methoxy, methylthio a chloro skupinami, lépe pak methoxy, methylthio nebo chloro skupinami.

V X v obecném vzorci I, R7 může být aminoskupina připojená na cyklický uhlovodík, který však nesousedí s cyklem obsahujícím dusík. Tato R7 aminoskupina může být nesubstituovaná nebo substituovaná jedním nebo dvěma alkanyly obsahujícími od 1 do 3 uhlíkových atomů, nejlépe ethylem nebo methylem, lépe pak methylem. Nejvhodnější R7 je nesubstituovaný nebo substituovaný jednou takovou alkanylovou skupinou. Pokud X obsahuje piperidinylový cyklus, je R7 většinou nesubstituované nebo substituované aminoskupinou. Vhodnější R7, obzvláště v případě, že X obsahuje piperidinylový cyklus, je amino nebo methylaminoskupina.

R7 také může být aminoalkanyl, alkanyl obsahující od 1 do 3 uhlíkových atomů, nejlépe methyl, ethyl, izopropyl, alakanyl substituovaný jednou aminoskupinou, jako je aminoskupina substituovaná 1 nebo 2, lépe pak 1, alkanylem, který obsahuje 1 až 3 uhlíkové atomy, vhodný je ethyl a nejvhodnější methyl. Tento aminoalkyl může být připojen na kterýkoliv uhlíkový atom cyklu X, pokud možno na takový který nesousedí s dusíkem cyklu. R7 je většinou aminoalkanyl, zvláště pak pokud R8 je nesubstituovaný alkyl a také pokud X obsahuje pyrrolidinylový cyklus. Nejvhodnější R7, zejména v případě pokud X obsahuje pyrrolidinylový cyklus je aminomethyl, methylaminomethyl, 1-aminoethyl, 1-methylaminoethyl, 1-amino-1-methylethyl a 1-methylamino-1-methylethyl, lépe pak 1-aminomethyl a nejlépe 1-aminoethyl.

Aminoskupina R7 je důležité místo pro formování látek podle navrhovaného vynálezu a jejich farmaceuticky přijatelných aniontových solí. Nejvhodnějšími solemi jsou soli vzniklé přidáním kyseliny, např. HCl, $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$, HCOOH , nebo CF_3COOH .

V X v obecném vzorci I, je R9 jakákoliv jiná skupina než R7 na cyklickém uhlovodíku, jako je piperidiny, pyrrolidiny a azetidiny, ja bylo pro X uvedeno výše. Touto skupinou pak může být vodík nebo některý alkyl. Pokud R9 není vodík, může být mono- nebo disubstituovaný na každém uhlíku cyklu, ke kterému není připojen R7, nebo monosubstituenty na cyklu ke kterému je připojen R7 (např. každý uhlíkový atom cyklu X má dva vodíky, jeden vodík a jeden R7, jeden vodík a jeden alkyl, jeden alkyl a R7, nebo dva připojené alkyly). Je vhodné aby ne více než dva uhlíkové atomy cyklu obsahovaly substituent R9, lépe pak poze jeden atom cyklu obsahuje R9 substituent a zároveň je vhodné aby R9 byl vodík.

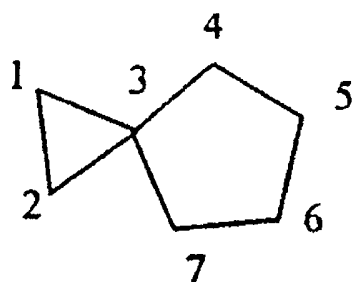
Alkyl R9, zejména pak dialkyl R9, je většinou připojen na uhlík cyklu X, který sousedí s atomem dusíku, zejména pak v případě, že kdy X obsahuje pyrrolidinylový cyklus. Pokud R9 není vodík, může to být lineární, větvený nebo cyklický alkyl, lépe pak lineární nebo větvený a nejlépe lineární, obsahující od 1 do asi 4 uhlíkových atomů, nejvhodnější je methyl či ethyl a ještě vhodnější je methyl. Pokud R9 není vodík, může to být lineární, větvený nebo cyklický alkenyl a alkynyl, lépe pak lineární nebo větvený a nejlépe lineární, obsahující od 2 do asi 6 uhlíkových atomů, lépe pak od 2 do asi 4 uhlíkových atomů, nejvhodnější je ethenyl.

Dva R9 alkyly mohou být spolu spojeny a tak tvořit fúzní nebo spirocyklický alkylový cyklus spolu s cyklem X obsahujícím dusík. Fúzní nebo spirocyklický cyklus bude obsahovat od 3 do asi 6 uhlíkových atomů. Tento fúzní nebo spirocyklický cyklus může být buď nasycený nebo nenasyčený, obsahující jednu dvojnou vazbu, lépe pak bude nasycený. Preferovaný je spirocyklopropylový cyklus.

Tyto R9 alkylové skupiny mohou být buď nesubstituované nebo substituované 1 až 3 skupinami fluoru, lépe nesubstituované. Vhodnější R9 může být vodík, methyl, dimethyl, spirocyklopropyl a ethyl, lépe pak ethyl, dimethyl a spirocyklopropyl a zejména vodík.

Je také možné, že R9 bude spojeno s R7 a tak budou tvořit fúzní nebo spirocyklický alkylový cyklus spolu s cyklem X obsahujícím dusík. Fúzní nebo spirocyklický cyklus bude obsahovat od 2 do asi 5 uhlíkových atomů a od 0 do 1 atomů dusíku (z R7). Tento fúzní nebo spirocyklický cyklus může být buď uhlovodíkový cyklus s amino nebo aminoalkyl substituentem, přičemž amino pochází z R7, nebo to může být heterocyklický cyklus přičemž dusík původem z aminoskupiny R7 je cyklickým heteroatomem. Takový cyklus může obsahovat jeden nebo dva alkylové substituenty. Tento fúzní nebo spirocyklický cyklus může být buď nasycený nebo nenasycený, obsahující jednu dvojnou vazbu, lépe pak bude nasycený. Pokud je tento cyklus fúzní. R8 není chlor, spíše však není chlor ani brom, je však methoxy nebo methylthio či methyl, lépe methoxy nebo methylthio a nejlépe methoxy.

Sloučeniny podle navrhovaného vynálezu obsahující R7 a R9 spirocykly jsou označovány následujícím číslováním: číslování začíná na menším cyklu, pokračuje dále po větším cyklu tvořícímu spiro spojku, např. uhlík 3 pokud je menší cyklus cyklopropyl jak ukazuje následující příklad:



(III)

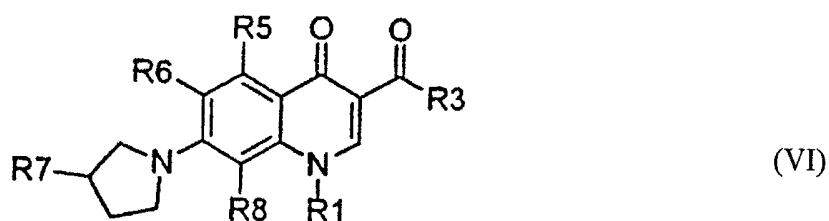
Nomenklatura zde použitá je konvenční nomenklaturou a je to pozice kde je dusík připojen k chinolinovému jádru.

Jak je zde použito, jakýkoliv radikál je nezávisle vybrán ve chvíli kdy je použit (např. R1 a R5 nemusí být stejné ve všech případech definování látek podle navrhovaného vynálezu).

Sloučeniny podle navrhovaného vynálezu mohou obsahovat chirální jádro nebo jádra, j je tedy třeba pokaždé označit o jaký optický izomer, diastereomer nebo enantiomer se jedná a pokud je přečištěn nebo částečně přečištěn, pokud se jedná o směs nebo racemát.

Následující sloučeniny uváděné jako příklady jsou připraveny za použití technik zde popsaných a drobných odchylek, které jsou v běžných znalostech každého odborníka v současném stavu techniky. Následující příklady nelimitují vynález, ale slouží jako ilustrace některých konkrétních variant vynálezu.

Nejvhodnějšími příklady chinolonů podle navrhovaného vynálezu se strukturou podle obecného vzorce VI jsou v následující tabulce:



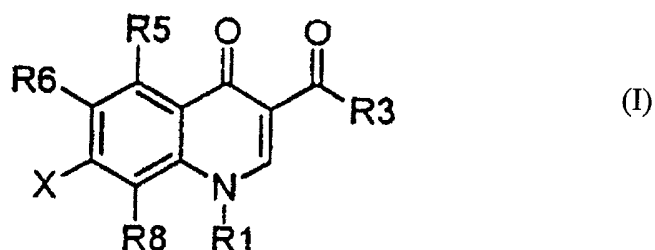
V následujících příkladech je R1 cyklopropyl, R3 hydroxyskupina a z představuje preferovanou chiralitu R7 radikálu na pyrolidinylovém cyklus, ačkoliv je možné použít i radikál s jinou chiralitou. U látek, kde R7 je $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$, je vhodnější aby konfigurace tohoto radikálu byla R.

Příklad	<u>R5</u>	<u>R6</u>	<u>R7</u>	<u>R8</u>	<u>z</u>
1	-NH ₂	H	-NH ₂	Cl	S
2	-NH ₂	H	-CH ₂ NH ₂	Cl	S
3	-NH ₂	H	-CH(CH ₃)NH ₂	Cl	R
4	F	H	-NH ₂	Cl	S
5	F	H	-CH ₂ NH ₂	Cl	S
6	F	H	-CH(CH ₃)NH ₂	Cl	R
7	-OCH ₃	H	-NH ₂	Cl	S
8	H	H	-CH ₂ NH ₂	CH ₃	S
Příklad	<u>R5</u>	<u>R6</u>	<u>R7</u>	<u>R8</u>	<u>z</u>
9	H	H	-CH(CH ₃)NH ₂	CH ₃	R
10	-OH	H	-NH ₂	Cl	S
11	-OH	H	-CH ₂ NH ₂	Cl	S
12	-OH	H	-CH(CH ₃)NH ₂	Cl	R
13	H	H	-NH ₂	Cl	S
14	H	H	-CH ₂ NH ₂	Cl	S
15	H	H	-CH(CH ₃)NH ₂	Cl	R
16	H	H	-NH ₂	OCH ₃	S
17	H	H	-CH ₂ NH ₂	OCH ₃	S

18	H	H	-CH(CH ₃)NH ₂	OCH ₃	R
19	H	Br	-NH ₂	Cl	S
20	H	Br	-CH ₂ NH ₂	Cl	S
21	H	Br	-CH(CH ₃)NH ₂	Cl	R
22	H	-CH ₃	-NH ₂	Cl	S
23	H	-CH ₃	-CH ₂ NH ₂	Cl	S
24	H	-CH ₃	-CH(CH ₃)NH ₂	Cl	R
25	H	-CHCH ₂	-NH ₂	Cl	S
26	H	-CHCH ₂	-CH ₂ NH ₂	Cl	S
27	H	-CHCH ₂	-CH(CH ₃)NH ₂	Cl	R
28	H	-OH	-NH ₂	Cl	S
29	H	-OH	-CH ₂ NH ₂	Cl	S
30	H	-OH	-CH(CH ₃)NH ₂	Cl	R
31	H	-CN	-NH ₂	Cl	S
32	H	-CN	-CH ₂ NH ₂	Cl	S
33	H	-CN	-CH(CH ₃)NH ₂	Cl	R
34	H	-CH ₂ OH	-NH ₂	Cl	S
35	H	-CH ₂ OH	-CH ₂ NH ₂	Cl	S
36	H	-CH ₂ OH	-CH(CH ₃)NH ₂	Cl	R
37	H	-CH ₂ NH ₂	-NH ₂	Cl	S
38	H	-CH ₂ NH ₂	-CH ₂ NH ₂	Cl	S
39	H	-CH ₂ NH ₂	-CH(CH ₃)NH ₂	Cl	R
40	H	-CONH ₂	-NH ₂	Cl	S
41	H	-CONH ₂	-CH ₂ NH ₂	Cl	S
42	H	-CONH ₂	-CH(CH ₃)NH ₂	Cl	R
43	H	H	-C(CH ₃) ₂ NH ₂	Cl	R
44	H	H	-C(CH ₃) ₂ NH ₂	OCH ₃	R
Příklad	<u>R5</u>	<u>R6</u>	<u>R7</u>	<u>R8</u>	<u>z</u>
45	H	H	-CH(CH ₃)NHCH ₃	OCH ₃	R
46	H	H	C(CH ₃) ₂ NHCH ₃	OCH ₃	R
47	H	H	-C(CH ₃) ₂ NH ₂	OCH ₃	R
48	H	H	-C(CH ₃) ₂ NH ₂	Cl	R
49	H	H	-CH(CH ₃)NHCH ₃	Cl	R
50	H	H	C(CH ₃) ₂ NHCH ₃	Cl	R
51	H	H	-CH(CH ₃)NH ₂	SCH ₃	R
52	H	H	-C(CH ₃) ₂ NH ₂	SCH ₃	R

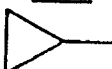
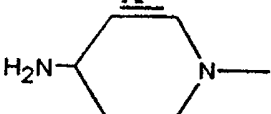
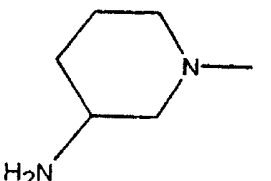
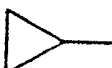
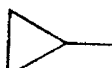
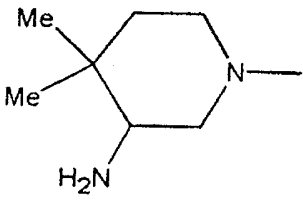
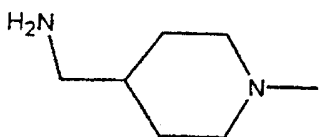
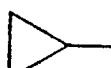
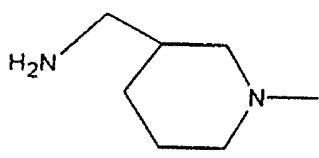
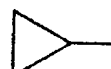
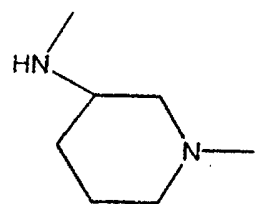
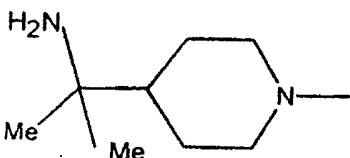
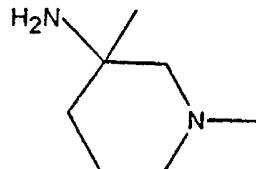
53	H	H	-CH ₂ NH ₂	SCH ₃	R
54	H	H	-NH ₂	SCH ₃	S

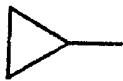
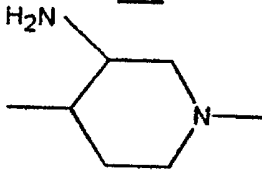
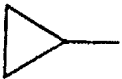
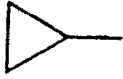
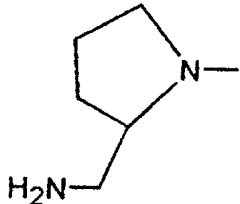
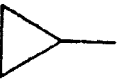
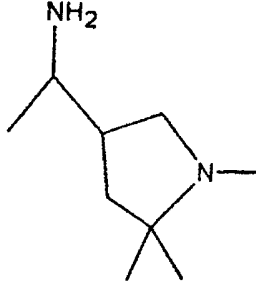
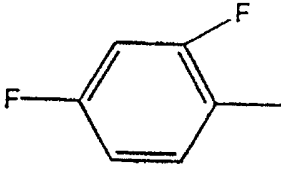
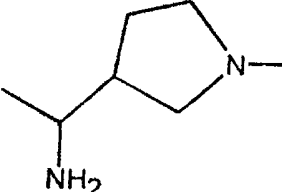
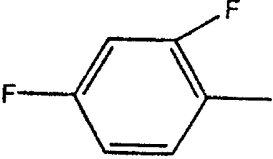
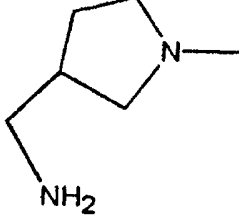
Nejvhodnějšími příklady chinolonů podle navrhovaného vynálezu se strukturou podle obecného vzorce I jsou uvedeny v následující tabulce:

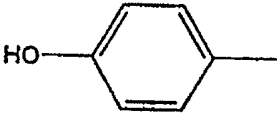
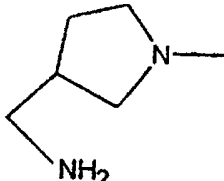
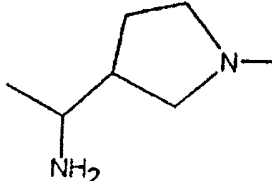
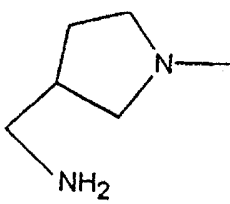
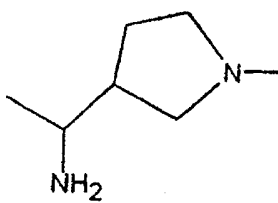
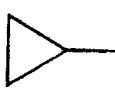
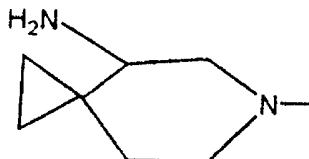
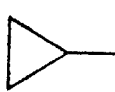
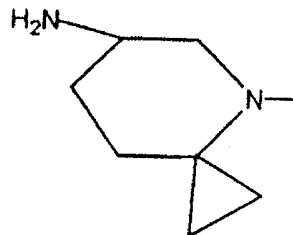


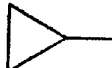
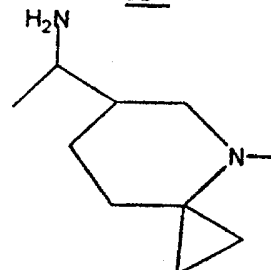
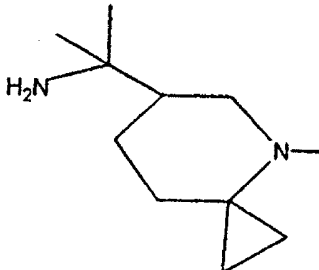
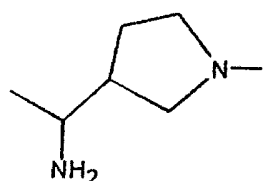
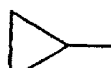
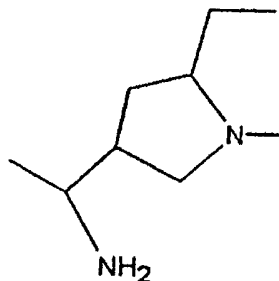
V následujících příkladech jsou R3 hydroxyskupina, R5 a R6 jsou vodík, a z představuje preferovanou chiralitu, pokud nějaká je, radikálu R7 připojeného na pyrrolidinový nebo piperidinový cyklus, ačkoliv je přípustná i jiná chiralita.

Příklad	<u>R8</u>	<u>R1*</u>	<u>X*</u>	<u>z</u>
55	-OCH ₃			-
56	-Cl			-
57	-OCH ₃			-
58	-Cl			-
59	-OCH ₃			-
60	-Cl			-

Příklad	<u>R8</u>	<u>R1*</u>	<u>X*</u>	<u>Z</u>
61	-OCH ₃			Z
62	-Cl			-
63	-OCH ₃			S
64	-Cl			S
65	-SCH ₃			S
66	-OCH ₃			S
67	-Cl			S
68	-OCH ₃			-
69	-Cl			-
70	-OCH ₃			-
71	-Cl			-
72	-OCH ₃			S
73	-Cl			S
74	-OCH ₃			-
75	-Cl			-
76	-OCH ₃			S
77	-Cl			S

Příklad	<u>R8</u>	<u>R1*</u>	<u>X*</u>	<u>Z</u>
78	-OCH ₃			S
79	-Cl			S
80	-OCH ₃			-
81	-Cl			-
82	-OCH ₃			-
83	-Cl			-
84	-OCH ₃			R
85	-Cl			R
86	-SCH ₃			R
87	-OCH ₃			R
88	-Cl			R
89	-OCH ₃			R
90	-Cl			R

Příklad	<u>R8</u>	<u>R1*</u>	<u>X*</u>	<u>z</u>
91	-OCH ₃			R
92	-Cl			R
93	-OCH ₃	CH ₃ CH ₂ -		R
94	-Cl	CH ₃ CH ₂ -		R
95	-SCH ₃	CH ₃ CH ₂ -		R
96	-OCH ₃	CH ₃ CH ₂ -		R
97	-Cl	CH ₃ CH ₂ -		R
98	-OCH ₃	CH ₃ -		R
99	-Cl	CH ₃ -		R
100	-OCH ₃			S
101	-Cl			S
102	-OCH ₃			S
103	-Cl			S

Příklad	<u>R8</u>	<u>R1*</u>	<u>X*</u>	<u>Z</u>
104	-OCH ₃			R
105	-Cl			R
106	-OCH ₃			R
107	-Cl			R
108	-OCH ₃	CFH ₂ CH ₂ -		R
109	-Cl			R
110	-OCH ₃			R
111	-Cl			R

* Každá struktura zobrazená v tomto sloupci přísluší ke třem různým příkladům, se kterými je ve skupině.

Je také známo, že pro přečištění, podávání a podobně, jsou používány soli nebo jiné deriváty výše uvedených látek. Tedy, jejich farmaceuticky přijatelné soli, hydráty nebo biohydrolyzovatelné estery, amidy nebo imidy jsou také součástí navrhovaného vynálezu.

Předmětem vynálezu jsou také sloučeniny použitelné jako prekurzory pro sloučeniny podle obecného vzorce Q-L-B, přičemž Q je sloučenina podle obecného vzorce I, L je spojovací skupina a B je skupina obsahující laktam. Tento vzorec zahrnuje také optické izomery, diastereomery nebo enantiomery výše uvedených látek, jejich farmaceuticky přijatelné soli hydráty nebo biohydrolyzovatelné estery, amidy nebo imidy. Tyto sloučeniny a jejich použití je

zahrnuto v U.S. patentu č. 5,180,719 podaném 19.1.1993, U.S. patentu č. 5,387,748 podaném 7.2.1995, U.S. patentu č. 5,491,139 podaném 13.2.1996, U.S. patentu č. 5,530,116 podaném 25.6.1996, a EPO publikaci 0366189 publikované 2.5.1990 a 0366640 publikované 2.5.1990, které jsou zde uvedeny jako reference. Co se prostředků a způsoby použití látek podle obecného vzorce Q-L-B týče, jsou stejné jako v případě sloučeniny podle obecného vzorce I. Je tedy možné je v příkladech týkajících se prostředků, zaměnit.

Biologická aktivita látek podle navrhovaného vynálezu může být srovnávána např. s ciprofloxacinem a jinými antimikrobiálními chinolony. Sloučeniny podle navrhovaného vynálezu zajišťují lepší antibakteriální efekt proti některým bakteriím rezistentním na chinolon v porovnání s cyprofoxacinem a některými sloučeninami používanými v současném stavu techniky. Při testování na bakteriích rezistentních na chinolon, jako jsou *S. Aureus*, *S. Saprophyticus*, *E. Faecalis*, *S. Pyogenes*, *S. Pneumoniae*, *S. Viridans*, *E. Coli*, *P. Auerginosa*, *P. Mirabilis*, *K. Pneumoniae*, *E. Cloacae*, bylo zjištěno, že některé sloučeniny podle navrhovaného vynálezu mají MIC hodnotu ($\mu\text{g/ml}$) která je asi 500 krát nižší než v případě cyprofloxacinu.

Způsoby přípravy látek

Při přípravě látek podle navrhovaného vynálezu se může odlišovat syntetický krok tak aby se zvýšil výnos požadovaného produktu. Navíc každý odborník v oboru je schopen stanovit správné složení reakční směsi, rozpouštědel a reakčních teplot, tak aby syntéza proběhla úspěšně. Stanovení optimálních podmínek je běžnou rutinou a je zřejmé, že podobným způsobem je možné připravit celou řadu látek, podle návodu uvedeného dále.

Jako výchozí materiál pro přípravu látek podle navrhovaného vynálezu jsou použity takové sloučeniny, které jsou připravené známými technikami, nebo jsou komerčně dostupné.

Je jasné, že odborník v organické chemii je schopen provádět standardní postupy a manipulace s organickými sloučeninami bez dalšího upřesňování, mělo by se jednat o standardní schopnosti každého odborníka. Jedná se o zejména: redukci karbonylů na odpovídající alkoholy, oxidace, acylace, aromatické substituce, jak elektrofilní tak nukleofilní, etherifikace a saponifikace a podobně. Příklady těchto manipulací jsou popsány v běžných publikacích jako jsou March, Advanced Organic Chemistry (Wiley), Carey and Sundberg Advanced Organic Chemistry (Vol. 2) Fieser & Fieser, Reagents for Organic Synthesis (16 dílů), L. Paquette, Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis (8 dílů), Frost & Fleming, Comprehensive Organic Synthesis (9 dílů) a podobně.

Zkušený odborník v oboru dokáže správně předpokládat které reakce je třeba nechat probíhat za funkčního zamaskování nebo chránění jiných funkčních skupin na molekule čímž se zabrání

nežádoucím postranním reakcím, nebo se zvýší výtěžek reakce. Zkušený odborník také ví jaké chránící skupiny použít aby zabránil nežádoucím postranním reakcím. Tyto reakce jsou popsány v literatuře. Příklady těchto reakcí jsou popsány v T. Greena, *Protecting Groups in Organic Synthesis*. Samozřejmě, aminokyseliny použité jako výchozí materiál s reaktivními postranními řetězci je lepší blokovat, aby se zabránilo nežádoucím postranním reakcím.

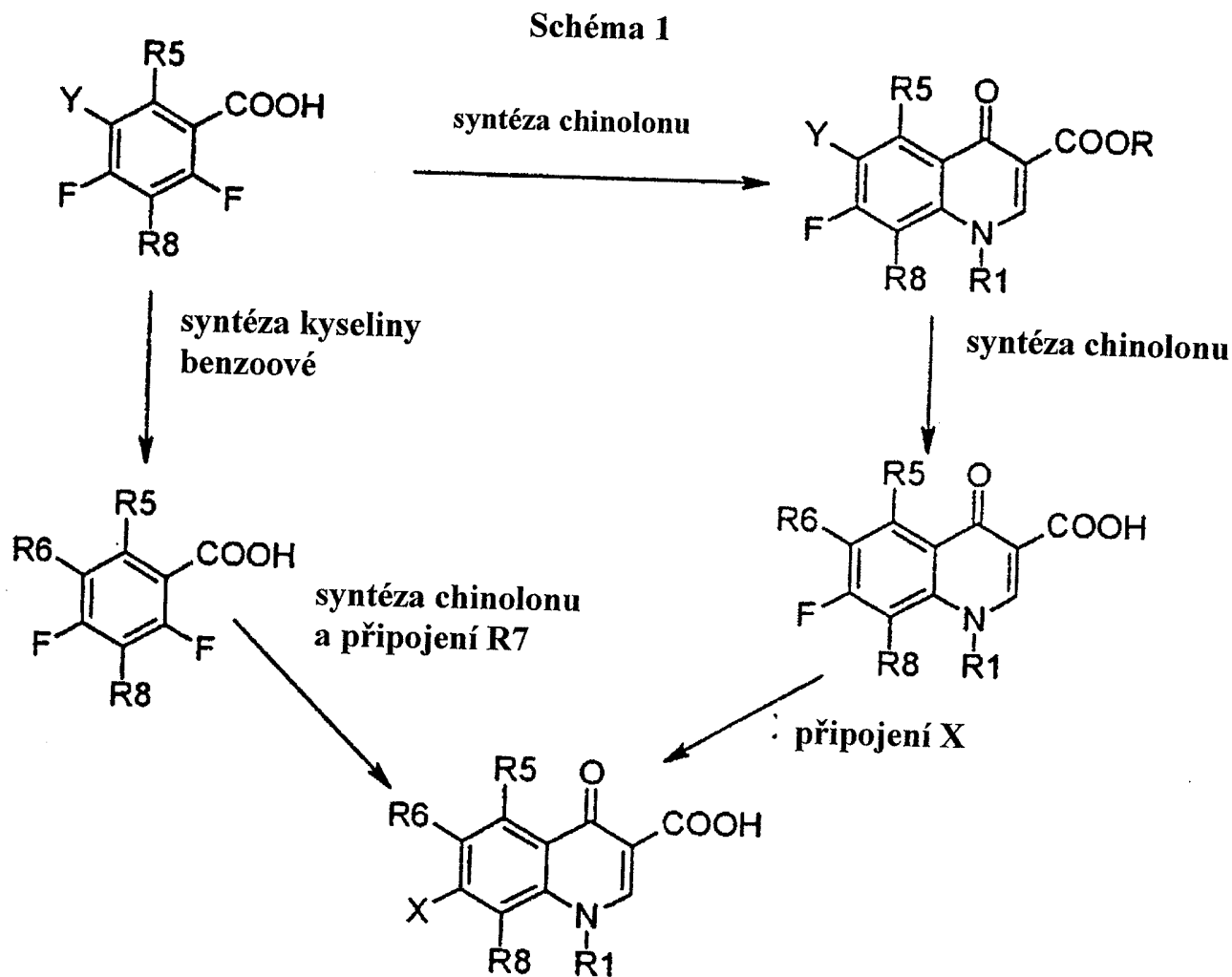
Obecné postupy přípravy chinolonových skupin použitelné pro přípravu látek podle navrhovaného vynálezu jsou popsány v následujících referencích, které jsou zde uvedeny jako citace (včetně článků v rámci těchto citací), *Progress in Drug Research*, Vol. 21, pp. 9-104 (1977), *J. Med. Chem.* Vol. 32, pp1358-1363 (1980), *J. Med. Chem.* Vol. 29, 2363-2369 (1986), *J. Med. Chem.* Vol. 31, p. 503 (1988), *J. Med. Chem.* Vol. 31, pp 503-506 (1988), *J. Med. Chem.* Vol. 31, pp 983-991 (1988), *J. Med. Chem.* Vol. 31, pp 991-1001 (1988), *J. Med. Chem.* Vol. 31, pp 1586-1590 (1988), *J. Med. Chem.* Vol. 31, pp 1598-1611 (1988), *J. Med. Chem.* Vol. 32, pp 537-542 (1989), *J. Med. Chem.* Vol. 32, pp 1311 (1989), *J. Med. Chem.* Vol. 32, pp 1313-1318 (1989), *Drugs Exptl. Clin Res.* Vol. 14, pp 379-383 (1988), *J. Pharm. Sci.* Vol. 78, pp 585-588 (1989), *J. Het. Chem.* Vol. 24, pp 181-185 (1987), *J. Het. Chem.* Vol. 25, pp 479-485 (1988), *Chem. Pharm. Bull.* Vol. 35, pp 2281-2285 (1987), *Chem. Pharm. Bull.* Vol. 36, pp 1223-1228 (1988), U.S. patent č. 4,594,347, 10.6. 1986, U.S. patent č. 4,599,334, 8.7. 1986, U.S. patent č. 4,687,770, 1.8. 1987, U.S. patent č. 4,689,325, 25.8. 1987, U.S. patent č. 4,767,762, 30.8. 1988, U.S. patent č. 4,771,055, 13.9. 1988, U.S. patent č. 4,795,751, 3.1. 1989, U.S. patent č. 4,822,801, 18.4. 1989, U.S. patent č. 4,839,335, 13.6. 1989, U.S. patent č. 4,851,418, 25.7. 1989, U.S. patent č. 4,886,810, 12.12. 1989, U.S. patent č. 4,920,120, 24.4. 1990, U.S. patent č. 4,923,879, 8.5. 1990, U.S. patent č. 4,954,507, 4.9. 1990, U.S. patent č. 4,956,465, 11.9. 1990, U.S. patent č. 4,977,154, 11.12. 1990, U.S. patent č. 4,980,470, 25.12. 1990, U.S. patent č. 5,013,841, 7.5. 1991, U.S. patent č. 5,045,549, 3.9. 1991, U.S. patent č. 5,290,934, 1.3. 1994, U.S. patent č. 5,328,908, 12.6. 1994, U.S. patent č. 5,430,152, 4.6. 1995, evropská přihláška vynálezu 172,651, 26.2. 1986,

Evropská přihláška vynálezu 230,053, 29.7. 1987, evropská přihláška vynálezu 230,946, 5.8. 1987, evropská přihláška vynálezu 247,464, 2.12. 1987, evropská přihláška vynálezu 284,935, 5.10. 1988, evropská přihláška vynálezu 309,789, 5.5. 1989, evropská přihláška vynálezu 332,033, 13.9. 1989, evropská přihláška vynálezu 342,649, 23.1. 1989, japonská přihláška vynálezu 09/67,304, 26.2. 1997.

Sloučeniny jsou obecně připraveny technikou která je souhrně popsána výše uvedenými referencemi. Preferovanou technikou je příprava chinolonu s volnou skupinou v pozici 7,

příčemž tato skupina je nahrazena heterocyklem – X v posledním kroku. Příklady této techniky následují.

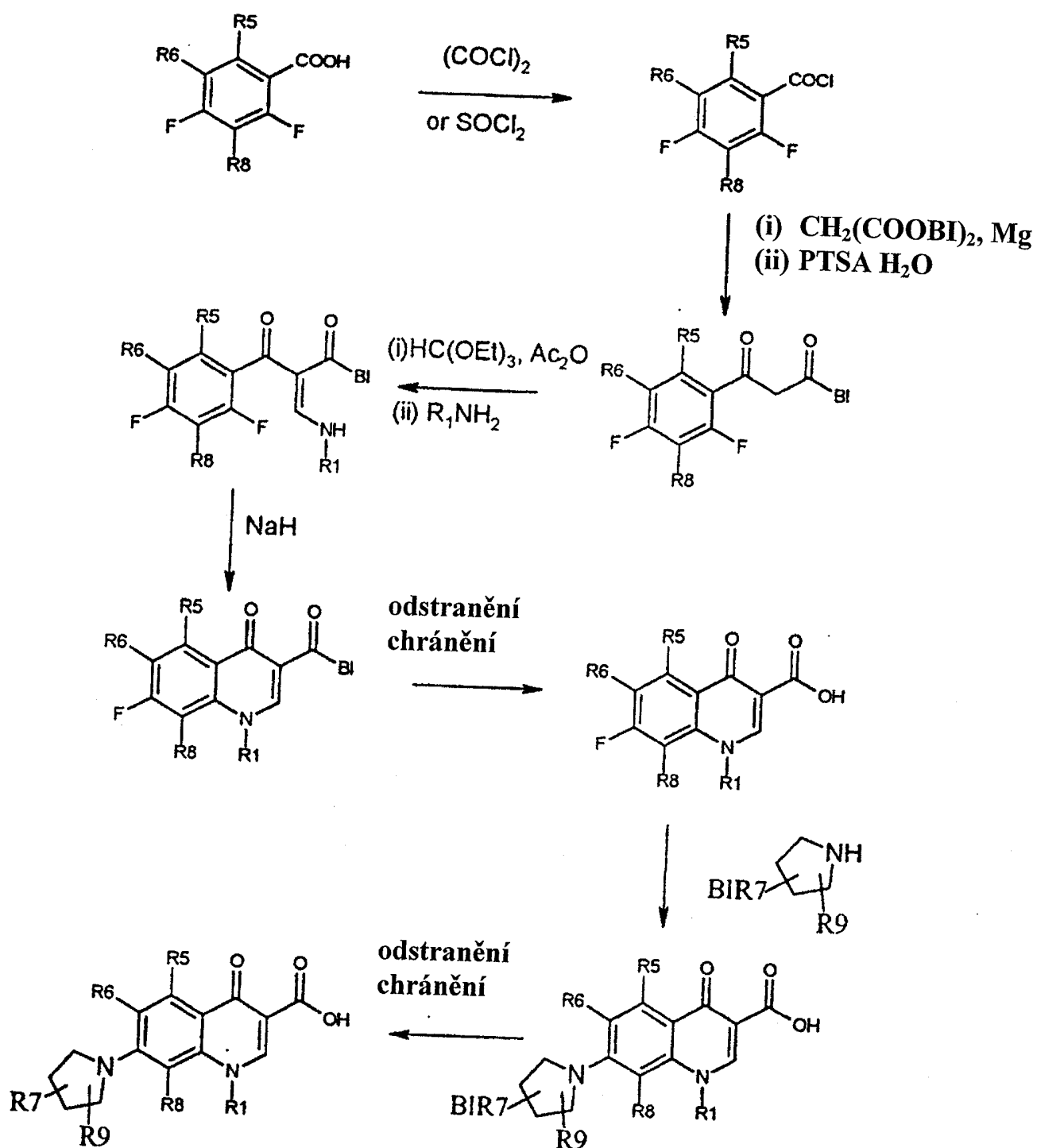
Sloučeniny typu chinolonů podle navrhovaného vynálezu mohou být připravené několika technikami. Různé použitelné varianty syntézy látek podle navrhovaného vynálezu, jsou uvedeny na následujícím schématu I:



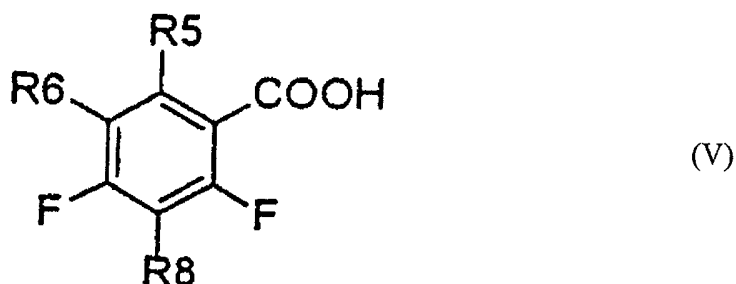
V schématu I, může být Y brom, jód, dusík, aminoskupina, acetyl a podobně, přičemž nejvhodnější variantu zvolí každý odborník v současném stavu techniky, nejvhodnější Y je brom nebo dusík.

Další alternativou přípravy látek podle navrhovaného vynálezu může být schéma II.

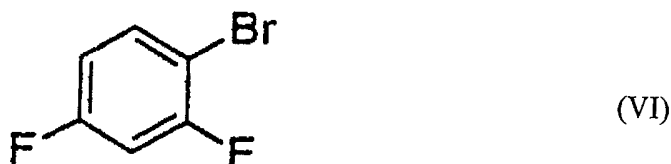
Schéma II



Nejvhodnější proces přípravy prekurzorů kyseliny benzoové podle schématu I a II je popsáno dále. Tyto deriváty kyseliny benzoové mají obecný vzorec:

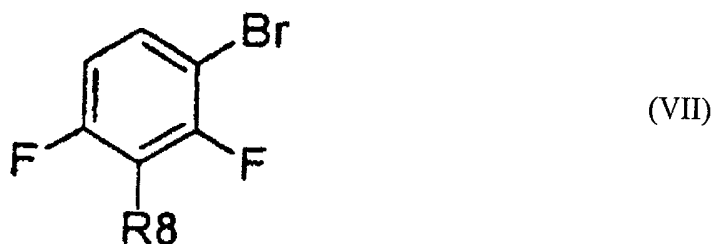


V této reakci je 2,4-difluorobromobenzen:



Je inkubován se silnou nenukleofilní zásadou. Může se jednat o zásadu použitelnou pro permutační výměnu vodík-kov. Vhodnými zásadami jsou diizopropylamid litný (LDA), 2,2,6,6-tetramethylpiperidyl litný (LiTMP), bis(trimethylsilyl)amid litný (LTSA), t-butoxid nebo jiné zásady vhodné pro tento účel. Vhodné zásady je možno najít v literatuře a mohou být nalezeny v běžných publikacích jako nenukleofilní zásady. Nejvhodnější je LDA, který dává vzniknout meziproduktu, který je rozumně stabilní v čase a při různých teplotách. Je vhodnější, aby reakční teplota byla od asi $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ do asi $40\text{ }^{\circ}\text{C}$, lépe pak do asi pokojové teploty a nejlépe do $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$. Teplota se může odlišovat v závislosti na použité zásadě, např. nejvhodnější reakční teplotou pro LDA je $-65\text{ }^{\circ}\text{C}$. Reakční doba může být až 24 hodin, lépe pak asi 2 hodiny a nejlepší je pokud proces probíhá ihned a vzniklé deriváty benzenu mohou vstoupit do dalšího reakčního kroku. Je také vhodné, aby tato reakce probíhala v inertní atmosféře.

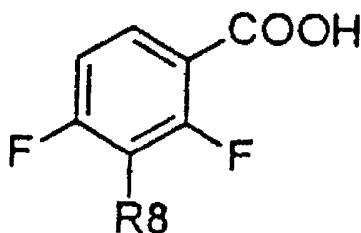
Jakmile začne probíhat reakce 1-bromo-2,4-fluorobenzenu se zásadou, elektrofilní reagens dá vzniknout R8 substituentu nebo funkční skupině která může být na požadovaný R8 substituent transformována a tak vznikne produkt o obecném vzorci:



Rozpouštědla použitelná pro takovouto reakci jsou obvykle aprotní. Je vhodné aby tato rozpouštědla byla kompatibilní se zásadami použitými ve výše uvedeném kroku. Vhodnějšími rozpouštědly jsou ethery, nejlépe pak tetrahydrofuran (THF). Tato rozpouštědla jsou známá v současném stavu techniky, a jejich volba závisí na zásadě, elektrofilu a polaritě a rozpustnosti reaktantů a vznikajících produktů.

Tento 3-R8-2,4-difluoro-bromobenzen je použitelný pro přípravu odpovídajícího derivátu kyseliny benzoové a odpovídajících meziproductů pro eventuální syntézu chinolonu nebo derivátů chinolonu podle navrhovaného vynálezu. Tato kyselina benzoová je připravována inkubací výše uvedeného R8-benzenu s ekvivalentem látek použitých při permutační halogenkov výměně. Vhodnými sloučeninami jsou n-butyllithium, hořčík, lithium nebo jiná sloučenina vhodná pro tento účel. Vhodné sloučeniny jsou známy z literatury a mohou být nalezeny v běžně dostupných publikacích. Nejvhodnější zásada je n-butyllithium, která dává vzniknout meziproductu, který je rozumně stabilní v čase a při různých teplotách. Je vhodnější, aby reakční teplota byla od asi $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ do asi $40\text{ }^{\circ}\text{C}$, lépe pak do asi pokojové teploty a nejlépe do $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$. Teplota se může odlišovat v závislosti na použité zásadě, např. nejvhodnější reakční teplotou pro n-butyllithium je $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$. Reakční doba může být až 24 hodin, lépe pak asi 15 minut a nejlepší je pokud proces probíhá ihned a vzniklé deriváty benzenu mohou vstoupit do dalšího reakčního kroku. Je také vhodné, aby tato reakce probíhala v inertní atmosféře.

Meziproducty vzniklé z poslední reakce jsou inkubovány s dioxidem uhlíku nebo N,N-dimethylformamidem (DMF), lépe však s dioxidem uhlíku. Tato reakce je exothermní a proto je třeba teplotu udržovat pomocí chlazení, tak aby se zabránilo postranním reakcím a podobně. Pokud je použit oxid uhličitý, derivát kyseliny benzoové je použitelný bez dalšího přechištění a obvykle má tento obecný vzorec:

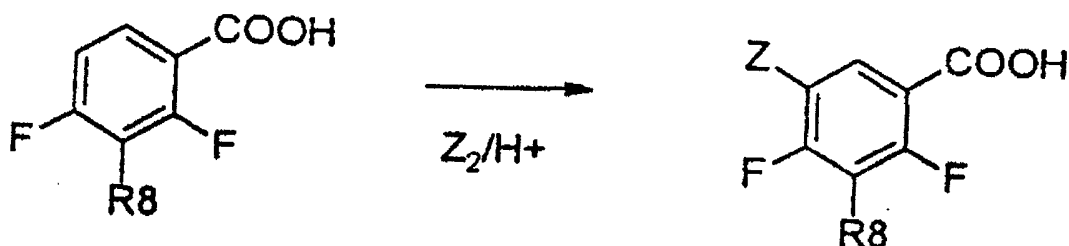


(IX)

Pokud je použito DMF, nebo jiné formylovaná sloučenina, výsledný benzaldehyd je oxidován na odpovídající benzoát pomocí oxidace. Tato reakce může proběhnout na vzduchu nebo za použití některého oxidačního agens. Výsledný derivát kyseliny benzoové je použitelný pro další postup bez dalšího přechištění.

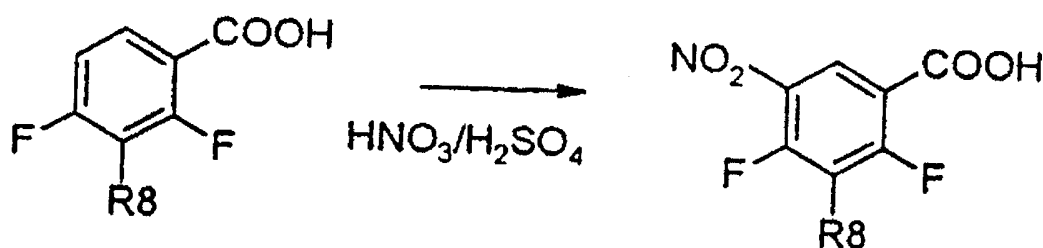
Derivát kyseliny benzoové připravený podle výše uvedené techniky je přístupný derivaci na R6 pozici. Pokud je derivace na této pozici nezbytná, zvolený typ reakce závisí na funkční skupině, např.

Halogenizace:



Kde Z je halid, nejspíše bromid. Reakce probíhá v kyselém prostředí jako je např. prostředí kyseliny octové, nejlépe s reagens aktivujícím halid, jako je např. sloučenina obsahující stříbro (např. AgNO_3).

Nitrace:



Nitrace probíhá v aktivované kyselině dusičné, což je např. směs kyseliny dusičné a sírové. Redukce sloučeniny obsahující nitro skupinu na odpovídající amin může probíhat odpovídajícím redukčním procesem.

Acylace:



Acylace probíhá po přidání acylačního agens, např. $R'COCl$ (kde R' je alkyl nebo aryl) většinou v přítomnosti Lewisovy kyseliny, např. $AlCl_3$. Tato sloučenina vzniklá jako produkt je přijatelná pro Baeyer-Villigerovu reakci tak aby vznikl R_6 hydroxyl, který může být etherifikovaný. R_5 může být modifikován pomocí stejného postupu jaký byl popsán pro R_6 .

Prostředek podle navrhovaného vynálezu

Prostředek podle navrhovaného vynálezu obsahuje:

- (a) bezpečné a efektivní množství sloučeniny podle navrhovaného vynálezu
- (b) farmaceuticky přijatelný excipient

Dále může také obsahovat další antimikrobiální sloučeniny nebo jiné aktivní složky, které mohou, ale nemusí fungovat synergisticky s sloučeninami podle navrhovaného vynálezu.

“Bezpečné a účinné množství” chinolonu je takové množství které je efektivní pro inhibici růstu mikrobů v místě infekce u léčeného subjektu bez jakýchkoliv nežádoucích postranních efektů (jako je toxicita, podráždění, nebo alergická reakce), tak aby byl úměrný poměr zisk/riziko ve smyslu navrhovaného vynálezu.

Konkrétní “bezpečné a účinné množství” bude samozřejmě variabilní hodnota závisící na konkrétních podmínkách léčby, fyzických hodnotách pacienta, trvání léčby, povaze další probíhající léčby (pokud nějaká probíhá), specifické formě dávky která je podávána, použitím nosiče, rozpustnosti chinolonu a dávce léčiva požadované léčebným protokolem.

Přípravek, dle navrhovaného vynálezu je v preferované formě připravován tak aby mohla být dávka podávána v jedné jednotce. Tak jak je používáno zde “jednotka dávky” je přípravek dle navrhovaného vynálezu upravený tak aby obsahoval chinolon v takovém množství, které je vhodné pro podání u zvířete, lépe pak u savce, nejlépe pak u člověka v jedné dávce, dle standartních medicínských postupů. Tyto přípravky obsahují přibližně od 30 mg, lépe pak přibližně od 50 mg, ještě lépe přibližně od 100 mg, do přibližně 20 000 mg, lépe pak přibližně do 7 000 mg, ještě lépe přibližně do 1000 mg a nejlépe pak do přibližně 500 mg chinolonu.

Přípravky dle navrhovaného vynálezu mohou mít jakoukoliv formu, vhodnou (například) pro orální, rektální, povrchovou, nebo parenterální způsob podání. V závislosti na konkrétním požadovaném způsobu podání, bude zvolen farmaceuticky přijatelný nosič, dobře známý v současném stavu techniky. Mohou být použity pevná nebo kapalná plnidla, ředidla, hydrotropní sloučeniny, povrchově aktivní sloučeniny a enkapsulační substance. Je možné přidat i další farmaceuticky aktivní složky, které však neinterferují s antimikrobiálním efektem chinolonu. Množství nosiče použitého v kombinaci chinolonem musí být dostatečné, aby vznikla požadovaná jednotka dávky chinolonu. Techniky a směsi pro přípravu jednotek dávky použitých

způsobem dle navrhovaného vynálezu jsou popsány v následujících citacích, uvedených zde jako reference: Modern Pharmaceutics, kapitoly 9 a 10 (Banker & Rhodes editors, 1979), Lieberman et al., Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets (1981), a Ansel, Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms, 2d Edition (1976).

Konkrétně, farmaceuticky přijatelným nosičem v případě systémového podání jsou cukry, škroby, celulóza a její deriváty, slad, želatina, mastek, sulfid vápenatý, rostlinné oleje, syntetické oleje, polyoly, kyselina alginová, fosfát-fyziologický roztok, emulgátory, izotonický roztok a voda zbavená pyrogenů. Preferovaným nosičem pro parenterální podání je propylenglykol, ethyl oleát, pyrrolidon, ethanol a sezamový olej. Je vhodné aby farmaceuticky přijatelný nosič v přípravku pro parenterální podání obsahoval alespoň 90 % výsledné váhy přípravku.

Navíc, dávky určené pro aplikaci pomocí injekce, mohou být připravené ve vysušené nebo lyofilizované formě. Aplikovatelná forma pak může být obnovena pomocí vody nebo fyziologického roztoku, v závislosti na přípravě lékové formy. Tyto lékové formy pak mohou být baleny jednotlivě nebo v několika dávkách pro snadnější manipulaci. Pokud je použita vysušená nebo lyofilizovaná forma, je vhodné aby sloučenina použitá pro obnovení lékové formy byla izotonická a s fyziologickou kompatibilním pH.

Může být použita celá řada forem určených pro orální podání, jako jsou například formy typu tablet, kapsulí, granulí a nerozplněného prášku. Tyto formy určené pro orální podávání obsahují bezpečné a efektivní množství, a to alespoň 5 %, lépe pak od okolo 25 % do 50 % chinolonu. Tablety mohou být stlačené, rozetřené, enterosolventně potažené, potažené cukrem, potažené rozpustným filmem nebo opakovaně komprimované, mohou obsahovat vhodná pojidla, smáčedla, ředidla, dezintegrační agens, barvicí přísady, chuťové přísady, přísady indukující prodění a tavící přísady. Kapalná orální forma je zejména vodný roztok, emulze, suspenze, roztok a/nebo suspenze vytvořená z nešumivých granulí a šumivých přípravků rekonstituovaných z šumivých granulí, obsahující vhodné rozpouštědlo, ochranné složky, emulgační přísady, bránící agens, ředidla, sladidla, tavící činidla, barvicí činidla a chuťové přísady dobře známé v současném stavu techniky. Nejvhodnější excipient pro orální podání je želatina, propylenglykol, olej z bavlňených semen a sezamový olej.

Přípravky dle navrhovaného vynálezu mohou být také podávány léčenému subjektu povrchově, tzn. přímým nanesením nebo namazáním přípravku na epidermální nebo epiteliální tkáň. Takto podávaný přípravek je pak ve formě pleťové vody, krému, roztoku, gelu nebo je pevné substance. Tyto formy určené pro povrchové použití obsahují bezpečné a efektivní množství chinolonu, a to alespoň 0,1 %, lépe pak od okolo 1 % do 5 %. Vhodné nosiče pro povrchové použití zůstanou na povrchu pokožky ve formě tenkého filmu, kde přetrvávají dokud nejsou

omyty potem nebo vodou. Nosič je obecně organické povahy, se schopností rozpustit, nebo pojmout chinolon. Nosič může obsahovat farmaceuticky přijatelné změkčovaadlo, emulgátor, zahušťovaadlo, rozpouštědla a podobné sloučeniny dobře známé v současném stavu techniky.

Způsob použití látek podle navrhovaného vynálezu

Tento vynález také popisuje způsob léčby nebo prevence infekčních chorob u lidí či jiných zvířecích subjektů, podáním bezpečného a účinného množství chinolonu léčenému subjektu. Tak jak je používáno zde "infekční choroba" je jakákoliv porucha charakterizovaná přítomností infekčního mikroorganismu. Způsob dle navrhovaného vynálezu je použitelný zejména při léčbě bakteriálních infekcí. Může se jednat např. o tyto infekční choroby: infekce centrálního nervového systému, infekce vnější části uší, infekce středního ucha (jako je akutní otitis media), infekce kraniálních sinů, oční infekce, infekce ústní dutiny (jako jsou infekce zubů, dásní a mukózy), infekce horních cest dýchacích, infekce dolních cest dýchacích, včetně pneumonie, infekce genitourinárního traktu, gynekologické infekce, septicemie, sepse, peritonitis, infekce kostí a kloubů, infekce kůže a kožních derivátů, bakteriální endokarditida, popáleniny, antibakteriální prevence při chirurgických zákrocích a antibakteriální prevence u pacientů po operaci nebo imunosuprimovaných pacientů (jako jsou pacienti podstupující protinádorovou chemoterapii, nebo pacienti po transplantaci).

Deriváty chinolonu nebo přípravky dle navrhovaného vynálezu mohou být podávány povrchově nebo systémově. Systémové podání zahrnuje metody podání chinolonu do tkání těla, např. intrathecálně, epidurálně, intramuskulárně, transdermálně, intravenózně, intraperitoneálně, subkutánně, sublinguálně, rektálně a orálně. Specifická dávka antibiotika, která má být podána, stejně tak jako doba trvání léčby a rozhodnutí zda bude léčivo podáváno povrchově či systémově, jsou vzájemně závislé. Dávka a protokol léčby, závisí také na takových faktorech, jako jsou, jaký je použit konkrétní chinolon, jaká je indikace léčby, jaká je schopnost chinolonu dosáhnout minimální potřebné inhibiční koncentrace v místě infekce, na konkrétních vlastnostech léčeného subjektu (jako je například váha), jaká je souhra s léčebným protokolem a na projevech eventuálních postranních efektů léčby.

Typická dávka pro dospělého člověka (vážícího přibližně 70 kg) je od přibližně 75 mg, lépe pak od přibližně 200 mg, nejlépe pak od přibližně 500 mg do asi 30 000 mg, lépe pak do přibližně 10 000 mg, nejlépe pak do přibližně 3 500 mg, denně. Léčebný protokol bude trvat nejlépe od 1, lépe pak od asi 3 dnů do asi 56 dní, lépe pak do asi 20 dní. Preventivní léčba (jako je v případě vyloučení oportunistických infekcí u imunokompromisních pacientů) může trvat 6 měsíců i déle, v závislosti na rozhodnutí lékaře.

Preferovaným způsobem parenterální aplikace je podání prostřednictvím intravenózní injekce. Jak je dobře známo v současném stavu techniky, všechny lékové formy pro parenterální aplikaci musí být sterilní. Pro savce, zejména pro člověka (vzhledem k přibližné tělesné váze 70 kg) je přijatelná individuální dávka od asi 100 mg, lépe pak od přibližně 500 mg, do asi 7 000 mg, lépe pak do přibližně 3 500 mg, denně.

V některých případech, jako jsou celkové, systémové infekce nebo v případě imuno-kompromisních pacientů, mohou být sloučeniny podle navrhovaného vynálezu podávány intravenózně. Dávková forma je obvykle izotonická a má fyziologické pH. Velikost dávky bude záviset na pacientovi a řadě podmínek, stejně tak jako na celé řadě obvyklých parametrů. Stanovení těchto dávek je pak v rámci praxe každého odborníka a bude stanoveno pomocí návodů dané specifikací.

Preferovanou metodou systémového podání je orální podání. Preferovaná individuální dávka je od přibližně 20 mg, lépe pak od přibližně 100 mg, do asi 20500 mg, lépe pak do asi 500 mg.

Povrchové podání může být použito pro doručení chinolonu systémově, nebo pro léčbu lokální infekce. Množství chinolonu určené k povrchovému podání je závislé na takových faktorech jako je citlivost pokožky, na typu a umístění léčené tkáně, na přípravku a na použitém nosiči (pokud je použit), na konkrétním chinolonu, který je použit stejně tak jako na konkrétní poruše, která má být léčena a na požadovaném zlepšení příslušných systémových faktorů.

PŘÍKLADY PROVEDENÍ VYNÁLEZU

Následující příklady popisují přípravu prekurzorů benzoové kyseliny, jsou zde uváděny pouze pro ilustraci a nemohou být proto brány jako limitace.

PŘÍKLAD 1: Prekurzor A:

3-chloro-2,4-difluoro-bromobenzen

K roztoku 19 ml (0,135 mol) diizopropylaminu v 125 ml tetrahydrofuranu (THF) ochlazeného na $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ je přidáno 80 ml n-butyllithia (1,6 M v hexanu). Teplota je zvýšena na $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ po dobu 5 minut a poté snížena na $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Poté je přidáno 25 g (0,129 mol) 2,4-difluoro-bromobenzenu a reakce probíhá za stálého míchání při $-65\text{ }^{\circ}\text{C}$ po dobu 2 hodin. Pak je přidáno 25 ml (0,164 mol) hexachloroacetonu a roztok je ohřát na pokojovou teplotu. Po odpaření rozpouštědla je zbytek destilován ve vakuu tak aby vznikl požadovaný produkt.

Kyselina 3-chloro-2,4difluorobenzoová

K roztoku 21,5 g (0,0945 mol) 3-chloro-2,4-difluoro-bromobenzenu v 220 ml etheru ochlazeného na -78°C je přidáno 59 ml 1,6 M n-butyllithia rozpuštěného v etheru o teplotě nižší než -70°C . Po 15 minutách vybublává CO_2 a reakce je stále udržována při -70°C . Po ohřátí na pokojovou teplotu je přidána voda a kyselina hydrochlorová a organická fáze je odstraněna a vysušena. Po odstranění rozpouštědla získáme požadovaný produkt.

PŘÍKLAD 2: Prekurzor B:

3-methyl-2,4-difluoro-bromobenzen

Diizopropylaminu (11,9 ml, 85 mol) je rozpuštěn v 50 ml bezvodého tetrahydrofuranu (THF) ochlazeného v lázni suchý led/acetón. Po kapkách je přidáno n-butyllithium (34 ml 2,5 M v hexanu, 85 mol). Po 15 minutách je přidán roztok 1-bromo-2,4-difluorobenzenu (16 g, 83 mol) v 8 ml THF a teplota je stále udržována pod -65°C . Reakce probíhá za stálého míchání po dobu 2 hodin a poté je k reakční směsi přidán roztok iodomethanu (10,3 ml, 166 mol) v 8 ml THF. Ledová lázeň je odstraněna a reakční směs je ohřata postupně na pokojovou teplotu. Po 2 hodinách je reakce zastavena pomocí vody a 1 N HCl. Vodná fáze je extrahována dvakrát etherem. Kombinované organické fáze jsou promyty slanou vodou a vysušeny nad Na_2SO_4 . Po odstranění rozpouštědla získáme požadovaný produkt.

Kyselina 3-methyl-2,4-difluorobenzoová

3-methyl-2,4-difluoro-bromobenzen (16,07 g, 77,6 mmol) je rozpuštěna v 120 ml bezvodého etheru a ochlazená v lázni suchý led/acetón. Po kapkách je přidán roztok n-butyllithia (20,5 ml 2,5 M v hexanu, 76,2 mol) v 15 ml etheru tak aby teplota stále byla pod -65°C . Po 45 minutách, probublává skrz roztok CO_2 a teplota je stále pod -65°C . Poté co se teplota stabilizuje a CO_2 stále probublává je teplota postupně zvýšena na pokojovou teplotu. Reakční směs je zastavena 30 ml vody a okyselením na pH 2 pomocí 1 N HCl. Fáze jsou separovány a vodná fáze je extrahována etherem. Kombinované organické fáze jsou promyty slanou vodou a nasyceny bikarbonátem sodným. Organická fáze je poté okyselena pomocí 1 N HCl na pH 3. Vzniklá sraženina je filtrována, promyta vodou a vysušena ve vakuu.

PŘÍKLAD 3: Prekurzor C:

3-hydroxy-2,4-difluoro-bromobenzen

40,2 ml 2,0 M diizopropylaminu litního (LDA) je rozpuštěno v 80 ml THF při -78°C a postupně je přidáno 15,4 g 2,4-difluorobromobenzenu a teplota je udržována na méně než -65°C . Reakce

probíhá za stálého míchání při $-65\text{ }^{\circ}\text{C}$ po dobu 2 hodin a poté je přidáno 6,6 ml 6M bezvodého t-butyl hydroperoxidu. Po ohřátí na pokojovou teplotu, je přidáno 100 ml vody a reakční směs je okyslena. Rozpouštědlo je odpařeno a vodná fáze je extrahována etherem. Extrakt je vysušen a zakoncentrován tak aby vznikl požadovaný produkt.

3-methoxy-2,4-difluoro-bromobenzen

3,7 g 3-hydroxy-2,4-difluoro-bromobenzenu je rozpuštěno v 25 ml acetonu a postupně je přidáno 2,5 g uhličitanu draselného a 2,2 ml methyljodidu. Směs je za stálého míchání inkubována při $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ po dobu 6 hodin a poté je odpařeno rozpouštědlo. Je přidán dichlormethan a suspenze je filtrována. Po odpaření rozpouštědla vznikne požadovaný produkt.

Kyselina 3-methoxy-2,4-difluorobenzoová

Pro tento produkt byla použita stejná reakce jako pro přípravu kyseliny 3-chloro-2,4-difluorobenzoové, jako výchozí materiál je ale použit 3-methoxy-2,4-difluoro-bromobenzen.

PŘÍKLAD 4: Prekurzor D:

Kyselina 5-bromo-3-chloro-2,4-difluorobenzoová

Ve směsi 50 ml kyseliny octové, 10 ml vody a 13 ml kyseliny dusičné jsou rozpuštěny 2 g (0,014 mol) kyseliny 3-chloro-2,4-difluorobenzoové a 3,64 ml (0,028 mol) brominu. Poté je pomalu přidáván roztok 3,52 g (0,0208 mol) dusičnanu stříbrného v 10 ml vody. Po 14 hodinách při $20\text{ }^{\circ}\text{C}$, je sraženina filtrována a promyta etherem. Organická fáze je promyta dvojsíranem sodným, pak vodou a nakonec je vysušena. Po odstranění veškerého rozpouštědla vznikne požadovaný produkt.

PŘÍKLAD 5: Prekurzor E:

Kyselina 5-nitro-3-chloro-2,4-difluorobenzoová

1 g kyseliny 3-chloro-2,4-difluorobenzoové je přidáno do směsi 1 ml kouřící kyseliny dusičné a 1,3 ml kyseliny sírové při $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Suspenze je míchána při pokojové teplotě 30 minut a poté nalita na led. Filtrací je získán požadovaný produkt.

Následuje příklad modifikace chinolonu podle schématu 1.

PŘÍKLAD 6: Prekurzor F:

5-bromo-3-chloro-2,4-difluorobenzoyl chlorid

5,2 g kyseliny 5-bromo-3-chloro-2,4-difluorobenzoové je rozpuštěno v 30 ml dichlormethanu a poté je přidáno 2,92 g chloridu kyseliny šťavelové a 3 kapky suchého DMF. Reakční směs je inkubována za stálého míchání při pokojové teplotě po dobu 3 hodin a požadovaný produkt je izolovaný po odpaření rozpouštědla.

Ethyl-5-bromo-2,4-difluoro-3-chloro -benzoylacetát

0,475 g hořčiku je rozpuštěno v 1,5 ml ethanolu a je přidáno 0,16 ml tetrachloridu uhličitého. Roztok 3 ml diethylmalonátu v 15 ml methanolu je postupně přikapáván a směs je míchána při 60 °C dokud se nerozpustí všechny hořčík. Směs je ochlazená na -5 °C a postupně je po kapkách přidáno 5,5 g 5-bromo-3-chloro-2,4-difluorobenzoyl chloridu. Směs je míchána hodinu při pokojové teplotě 1 hodinu a poté je přidáno 50 ml diethyl etheru a 20 ml vody a nakonec je směs okyselena kyselinou chlorovodíkovou. Po separaci organické fáze a odstranění rozpouštědla je residuum rozpuštěno v 40 ml vody a je přidáno 0,1 g PTSA. Suspenze je inkubována pod chladičem po dobu 2 hodin, ochlazená na pokojovou teplotu a extrahována diethyl etherem a požadovaný produkt je izolovaný po odpaření rozpouštědla.

Ethyl-3-cyklopropylamino-2-(5-bromo-2,4-difluoro-3-chloro -benzoyl)akrylát

6,2 g ethyl-5-bromo-2,4-difluoro-3-chloro-benzoylacetátu je rozpuštěno ve směsi 4,4 ml kyselého anhydridu a 4,5 ml triethyl ortofomátu. Po dvou hodinách inkubace pod chladičem je nadbytek chemikálií odpařen, zbytek je rozpuštěn v 20 ml ethanolu a výsledný roztok je ochlazen na 0 °C. Jsou přidány 2 ml cyklopropylaminu a po 30 minutách je požadovaný produkt získán filtrací a vysušen na vzduchu.

Ethyl-6-bromo-1-cyklopropyl-1,4-dihydro-7-fluoro-8-chloro-4-oxo-chinolin-3-karboxylát

2,48 g ethyl-3-cyklopropylamino-2-(5-bromo-2,4-difluoro-3-chloro -benzoyl)akrylátu je rozpuštěno v 15 ml THF a po částech je přidáno 0,27 g 60 % hydridu sodného. Po jedné hodině při pokojové teplotě je suspenze nalita do 100 ml vody a požadovaný produkt je získán filtrací a vysušen na vzduchu.

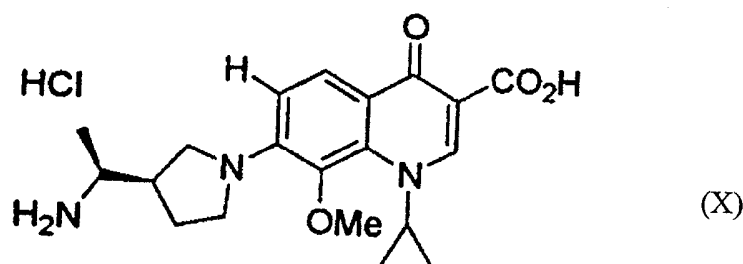
Ethyl-1-cyklopropyl-1,4-dihydro-7-fluoro-8-chloro-6-methyl-4-oxochinolin-3-karboxylát

6-bromo-8-chloro-1-cyklopropyl-7-fluoro-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylát (100 mg, 0,26 mmol), chlorid lithný (0,033g, 0,77 mmol), tris(dibenzylidenaceton)dipalladium (0) (0,024 g, 0,026 mmol), tetramethyltin (0,093 g, 0,52 mmol) a 5 mg butylovaného hydroxytoluenu (2,6-di-tert-butyl-4-methyl-fenol, BHT) bylo smícháno v 8 ml dimethylformamidu (DMF) a zahřáto

na 70 až 75 °C po dobu 18 hodin. Poté je rozpouštědlo odpařeno ve vakuu. Residuum je rozmělněno v hexanu a děleno chromatograficky na silikagelu pomocí 1 % methanolu v chloroformu, tak aby vznikl požadovaný produkt.

Následují příklady typické syntézy 8-methoxy a 8-chloro chinolonu podle navrhovaného vynálezu jak je zobrazeno na schématu II. Poslední dva kroky umožňují různé varianty R7 pomocí použití různých aminů.

PŘÍKLAD 7: příprava:



3-methoxy-2,4difluorobenzoyl chlorid

43,9 g kyseliny 3-methoxy-2,4-difluorobenzoové je rozpuštěno v 300 ml dichlormethanu a postupně je přidáno 25 ml chloridu kyseliny šťavelové a 4 kapky suchého DMF. Směs je míchána při pokojové teplotě po dobu 6 hodin a po odpaření rozpouštědla je získán požadovaný produkt.

Ethyl-2,4-difluoro-3-methoxy-benzoylacetát

26,4 monoethyl malonátu je rozpuštěno v 700 ml THF. Roztok je ochlazen na -50 °C a poté je přidáno 160 ml 2,5 M n-butyllithia tak aby teplota byla nižší než -50 °C. Z počátku je teplota zvýšena na 0 °C a poté opět snížena na -50 °C. Je přidáno 20,6 g 3-methoxy-2,4difluorobenzoyl chloridu stále při -50 °C, a poté je roztok ohřát na pokojovou teplotu. Je přidávána kyselina chlorovodíková dokud pH roztoku není kyselé. Organické fáze jsou promyty bikarbonátem sodným a vysušeny a po odpaření rozpouštědla vznikne požadovaný produkt.

Ethyl-3-cyklopropylamino-2-(2,4-difluoro-3-methoxy-benzoyl)akrylát

Ve směsi 50 ml kyselého anhydridu a 50 ml triethyl ortomravenčnanu je rozpuštěno 52,94 g ethyl-2,4-difluoro-3-methoxy-benzoylacetátu. Po dvou hodinách inkubace pod chladičem je ochlazen na pokojovou teplotu a poté je nadbytek chemikálií odpařen, tak aby vznikl hustý olej,

který je rozpuštěn ve 150 ml ethanolu. Je přidáno 17,1 g cyklopropylaminu, při teplotě 20 °C. Požadovaný produkt získán filtrací a vysušen na vzduchu.

Ethyl-1-cyklopropyl-1,4-dihydro-7-fluoro-8-methoxy-4-oxochinolin-3-karboxylát

30,3 g Ethyl-3-cyklopropylamino-2-(2,4-difluoro-3-methoxy-benzoyl)akrylátu jsou přidány do 230 ml suchého THF. 4,1 g 60 % hydridu sodného je po částech přidáno a teplota je udržována na méně než 40 °C. Směs je míchána při pokojové teplotě po dobu 2 hodin a poté nalita do vody. Požadovaný produkt je izolován filtrací a vysušen.

1-cyklopropyl-1,4-dihydro-7-fluoro-8-methoxy-4-oxochinolin-3-karboxylová kyselina

28,6 g ethyl-1-cyklopropyl-1,4-dihydro-7-fluoro-8-methoxy-4-oxochinolin-3-karboxylátu a 300 ml směsi octové kyseliny, vody a kyseliny sírové (8/6/1) je inkubováno pod chladičem po dobu 2 hodin. Reakční směs je ochlazená na 0 °C a požadovaný produkt je izolován filtrací.

Komplex 1-cyklopropyl-1,4-dihydro-7-fluoro-8-methoxy-4-oxochinolin-3-karboxylová kyseliny a borondifluoridu

1,0 g 1-cyklopropyl-1,4-dihydro-7-fluoro-8-methoxy-4-oxochinolin-3-karboxylová kyseliny je rozpuštěno v 10 ml THF a je přidáno 1,76 ml borontrifluorid etherátu. Směs je míchána při 60 °C po dobu 2 hodin a poté ochlazená na pokojovou teplotu. Požadovaný produkt je izolován filtrací a vysušen.

7-((3R)-(1S-tert-butoxykarbonylaminoethyl)-1-pyrrolidinyl)-1-cyklopropyl-8-methoxy-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylová kyselina

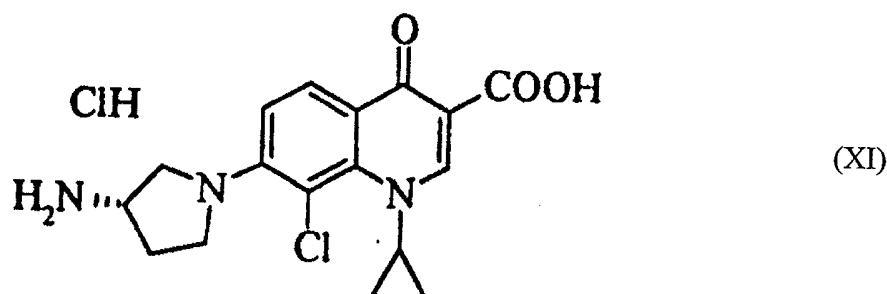
0,1 g komplexu 1-cyklopropyl-1,4-dihydro-7-fluoro-8-methoxy-4-oxochinolin-3-karboxylové kyseliny a borondifluoridu je rozpuštěno v 2 ml acetonitrilu a poté je přidáno 0,16 ml diizopropylethylenaminu a 0,08 g 3R-(1S-tert-butoxykarbonylaminoethyl)-pyrrolidinylu. Směs je míchána při 60 °C po dobu 24 hodin a rozpouštědla jsou následně odpařena. Residuum je rozpuštěno v 5 ml ethanolu a 2 ml triethylaminu. Roztok je míchán při 80 °C po dobu 4 hodin a poté odpařen do sucha. Požadovaný produkt je izolován chromatograficky na koloně.

Hydrochlorid 7-((3R)-(1S-aminoethyl)-1-pyrrolidinyl)-1-cyklopropyl-8-methoxy-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylové kyseliny

54 mg 7-((3R)-(1S-tert-butoxykarbonylaminoethyl)-1-pyrrolidinyl)-1-cyklopropyl-8-methoxy-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylové kyseliny je rozpuštěno ve 2 ml ethanolu a 0,5 ml

koncentrované kyseliny chlorovodíkové. Po půlhodinové inkubaci při pokojové teplotě je požadovaný produkt izolován filtrací po ochlazení reakční směsi v ledové lázni.

PŘÍKLAD 8: příprava:



3-methoxy-2,4-difluorobenzoyl chlorid

6,0 g kyseliny 3-methoxy-2,4-difluorobenzoové je rozpuštěno v 20 ml dichlormethanu a postupně je přidáno 2,99 ml chloridu kyseliny šťavelové a 2 kapky suchého DMF. Směs je míchána při pokojové teplotě přes noc a po odpaření rozpouštědla je získán požadovaný produkt.

Ethyl-2,4-difluoro-3-chloro-benzoylacetát

0,728 g hořčíku je rozpuštěno v 5 ml ethanolu a je přidáno 0,1 ml tetrachloridu uhličitého. Roztok 4,6 ml diethylmalonátu v 20 ml methanolu je postupně přikapáván a směs je míchána při 60 °C dokud se nerozpustí všechny hořčík. Postupně je po kapkách přidáno 6,1 g 3-chloro-2,4-difluorobenzoyl chloridu. Směs je míchána přes noc při pokojové teplotě. Rozpouštědlo je odpařeno a směs je okyselena kyselinou chlorovodíkovou a organická fáze je extrahována ethylacetátem. Po odpaření rozpouštědla je residuum rozpuštěno v 50 ml vody a je přidáno 100 g PTSA. Suspenze je inkubována pod chladičem po dobu 4 hodin, ochlazená na pokojovou teplotu a extrahována ethylacetátem a požadovaný produkt je izolovaný po odpaření rozpouštědla.

Ethyl-3-cyklopropylamino-2-(2,4-difluoro-3-chloro -benzoyl)akrylát

7,6 g ethyl-2,4-difluoro-3-chloro-benzoylacetátu je rozpuštěno ve směsi 6,65 ml kyselého anhydridu a 7,03 ml triethyl ortomravenčnanu. Po čtyřech hodinách inkubace pod chladičem je nadbytek chemikálií odpařen, zbytek který má konzistenci hustého oleje je rozpuštěn v 10 ml ethanolu a 2 ml diethyl etheru a výsledný roztok je ochlazen na 0 °C. Jsou přidány 1,3 ml cyklopropylaminu a po 30 minutách je požadovaný produkt získán filtrací.

Ethyl-1-cyklopropyl-1,4-dihydro-7-fluoro-8-chloro-4-oxochinolin-3-karboxylát

2,8 g ethyl-3-cyklopropylamino-2-(2,4-difluoro-3-chlorobenzoyl)akrylátu jsou přidány do 25 ml suchého THF. 0,37 g 60 % hydridu sodného je přidáno po částech. Po 30 minutách je rozpouštědlo odpařeno, residuum je znovu rozpuštěno v ethyl acetátu a promyto vodou.. Požadovaný produkt je získán odstraněním rozpouštědla.

1-cyklopropyl-1,4-dihydro-7-fluoro-8-chloro-4-oxochinolin-3-karboxylová kyselina

1,93 g ethyl-1-cyklopropyl-1,4-dihydro-7-fluoro-8-chloro-4-oxochinolin-3-karboxylátu a 30 ml směsi octové kyseliny, vody a kyseliny sírové (8/6/1) je inkubováno pod chladičem po dobu 3 hodin při pokojové teplotě. Požadovaný produkt je izolován filtrací a vysušen na vzduchu.

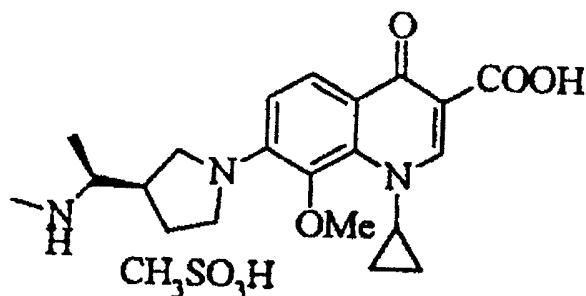
7-((3R)-(1S-tert-butoxykarbonylaminoethyl)-1-pyrrolidiny)-1-cyklopropyl-8-methoxy-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylová kyselina

0,1 g komplexu 1-cyklopropyl-1,4-dihydro-7-fluoro-8-methoxy-4-oxochinolin-3-karboxylové kyseliny a borondifluoridu je rozpuštěno v 2 ml acetonitrilu a poté je přidáno 0,16 ml diizopropylethylenaminu a 0,08 g 3R-(1S-tert-butoxykarbonylaminoethyl)-pyrrolidiny. Směs je míchána při 60 °C po dobu 24 hodin a rozpouštědla jsou následně odpařena. Residuum je rozpuštěno v 5 ml ethanolu a 2 ml triethylaminu. Roztok je míchán při 80 °C po dobu 4 hodin a poté odpařen do sucha. Požadovaný produkt je izolován chromatograficky na koloně.

Hydrochlorid 7-((3R)-(1S-aminoethyl)-1-pyrrolidiny)-1-cyklopropyl-8-methoxy-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylové kyseliny

54 mg 7-((3R)-(1S-tert-butoxykarbonylaminoethyl)-1-pyrrolidiny)-1-cyklopropyl-8-methoxy-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylové kyseliny je rozpuštěno ve 2 ml ethanolu a 0,5 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové. Po půlhodinové inkubaci při pokojové teplotě je požadovaný produkt izolován filtrací po ochlazení reakční směsi v ledové lázni.

PŘÍKLAD 9: příprava:

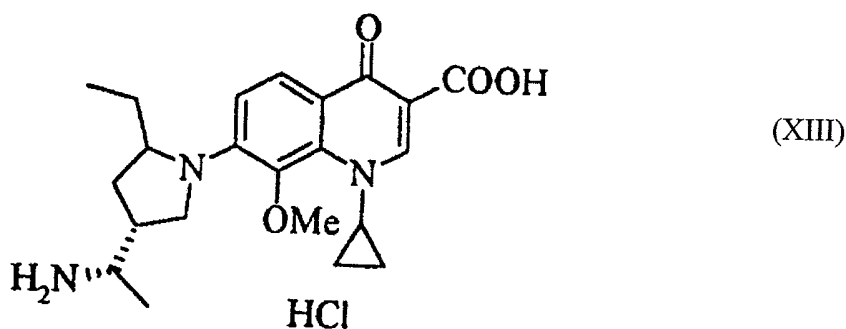


(XII)

Methansulfonát 7-(3R-(1S-methylaminoethyl)-1-pyrrolidiny)-1-cyklopropyl-8-methoxy-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylové kyseliny

1,775 g kyselého borondifluorid esteru 1-cyklopropyl-1,4-dihydro-7-fluoro-8-methoxy-4-oxochinolin-3-karboxylové kyseliny je rozpuštěno v 12 ml dimethylformamidu a poté je přidáno 3,35 ml triethylaminu a 1,050 g 3R-(1S-methylaminoethyl)-pyrrolidinu. Směs je míchána při 50 °C po dobu 18 hodin a rozpouštědla jsou následně odpařena. Residuum je rozpuštěno v 20 ml ethanolu a 7 ml triethylaminu. Roztok je inkubován při 80 °C po dobu 4 hodin pod chladičem a poté odpařen do sucha. Požadovaný produkt je izolován rekrytalizací z izopropanolu a methanolu. Tento materiál je rozpuštěn v 15 ml ethanolu a pomalu ohříván. K suspenzi je přidáno 0,3 ml kyseliny methansulfonové a směs je míchána 2 hodiny při pokojové teplotě. Směs je ochlazená v ledové lázni a požadovaný produkt je izolován filtrací.

PŘÍKLAD 10: příprava:



1-benzyl-4R-(1S-tert-butoxykarbonylaminoethyl)-1-pyrrolidinon

Hydrid sodný (60 %, rozmíchaný v minerálním oleji, 1,06 g, 26,4 mol) je rozpuštěn v DMF. Je přidán 4R-(1S-tert-butoxykarbonylaminoethyl)-1-pyrrolidinon (5,04 g, 22,0 mol) rozpuštěný v DMF během pěti minut. Roztok je hodinu míchán a poté je přidán benzyl bromid (3,76 g, 22,0 mol) a roztok je míchán přes noc. DMF je odstraněno za sníženého tlaku a zbylá pevná fáze je rozdělena mezi vodu a ethylacetát. Organická fáze je odstraněna a vodná fáze je extrahována dvakrát ethylacetátem. Kombinované organické fáze jsou promyty jednou slaným roztokem, vysušeny nad síranem sodným a odpařeny tak aby vznikla bílá pevná sloučenina.

1-benzyl-4R-(1S-aminoethyl)-1-pyrrolidinon

1-benzyl-4R-(1S-tert-butoxykarbonylaminoethyl)-1-pyrrolidinon (6,57 g, 20,6 mol) je rozpuštěno v 40 ml absolutního ethanolu a 10 ml 12 N HCl je přidáváno postupně za stálého míchání. Roztok je míchán dvě hodiny a poté je pH roztoku zvýšeno na hodnotu vyšší než 12

přidáním hydroxidu amonného. Roztok je extrahován třikrát 300 ml dichlormethanu. Organická fáze je vysušena pomocí síranu sodného a odpařena tak aby vznikl produkt jako jantarový olej.

1-benzyl-4-(2',2',5',5'-tetramethyl-2',5'-disila-1'-azacyklopentyl)ethyl-2-pyrrolidinon

1-benzyl-4R-(1S-aminoethyl)-1-pyrrolidinon (2,47 g, 11,3 mol) je rozpuštěno v 25 ml dichlormethanu a 12 ml diizopropylethylaminu. Je přidán bis(chlorodimethylsilyl)ethan (4,88 g, 22,6 mol) a reakce je míchána v atmosféře argonu tři hodiny. Reakce je ukončena přidáním nasyceného roztoku chloridu amonného a promytím dvakrát vodou. Dichlormethan je odstraněn a residuum je znovu rozpuštěno v etheru a všechny pevné částice jsou odstraněny filtrací. Ether je odpařen ve vakuu a vznikne narudlá olejovitá kapalina.

4-benzyl-6-(2',2',5',5'-tetramethyl-2',5'-disila-1'-azacyklopentyl)ethyl-4-azaspirol(2,4)heptan směs 160 ml THF a 38 ml 1 M ethylbromidu hořčnatý v THF (38,0 mol) je přeneseno do -70 °C. Izopropoxid titaničitý (4,85 g, 17,1 mol) je přidáno rychle a roztok se zabarví lehce oranžově. Po dvou minutách je přidán po kapkách 1-benzyl-4-(2',2',5',5'-tetramethyl-2',5'-disila-1'-azacyklopentyl)ethyl-2-pyrrolidinon (3,85 g, 10,7 mol) v THF. Vzniklá směs je míchána 15 minut při -70 °C a poté je ohřáta na pokojovou teplotu na dvě hodiny. Reakce je ukončena přidáním zpola nasyceného roztoku chloridu amonného a vzniklá sraženina je filtrována. Filtrát je extrahován třikrát 150 ml etheru. Kombinované organické fáze jsou promyty slanou vodou, vysušeny nad síranem sodným a odpařeny tak aby vznikl lehce nažloutlý olej.

4-benzyl-6R-(1S-t-butoxykarbonylaminoethyl)-4-azaspirol(2,4)heptan

4-benzyl-6-(2',2',5',5'-tetramethyl-2',5'-disila-1'-azacyklopentyl)ethyl-4-azaspirol(2,4)heptan (0,89 g, 2,4 mol) je rozpuštěno v 10 ml čistého ethanolu a 5 ml ledové kyseliny octové. Roztok je hodinu míchán a rozpouštědlo je poté odpařeno ve vakuu. Vzorek je znovu rozpuštěn v ethanolu a inkubován s di-tert-butyldikarbonátem (1,05 g, 4,8 mol) a triethylaminem (0,49 g, 4,8 mol). Směs je míchána přes noc. Rozpouštědlo a nadbytek triethylaminu jsou odpařeny a residuum je děleno chromatografií v nízkém přetlaku (3:2 hexan/ethylacetát) tak aby byl oddělen požadovaný produkt.

3R-(1S-tert-butoxykarbonylaminoethyl)-5-ethylpyrrolidin

4-benzyl-6R-(1S-t-butoxykarbonylaminoethyl)-4-azaspirol(2,4)heptan (0,31 g, 0,9 mol) je rozpuštěno v 5 ml methanolu a smícháno s hydroxidem palladnatým na uhlíku (0,1 g) a palladiem na aktivním uhlí (0,05 g). Směs je přenesena do vodíkové atmosféry při 44 psi a

míchána přes noc. Poté je směs přefiltrována aby byly odstraněny katalyzátory a filtrát byl zakoncentrován tak aby vznikl 3R-(1S-tert-butoxykarbonylaminoethyl)-5-ethylpyrrolidin jako čirý olej.

7-(3R-(1S-tert-butoxykarbonylaminoethyl)-5-ethyl-1-pyrrolidiny)-1-cyklopropyl-1,4-dihydro-8-methoxy-4-oxo-3-chinolinkarboxylová kyselina, borondifluorid ester

3R-(1S-tert-butoxykarbonylaminoethyl)-5-ethylpyrrolidin (0,17 g, 0,7 mol) je rozpuštěno v DMF a mícháno v přítomnosti 1-cyklopropyl-7-fluoro-1,4-dihydro-8-methoxy-4-oxo-3-chinolinkarboxylové kyseliny, borondifluorid esteru (0,13 g, 0,4 mol) a triethylaminu při 40 °C několik hodin dokud reakce není ukončena. Rozpouštědlo je odpařeno ve vakuu a residuum je titrováno vodou tak, aby vznikl požadovaný produkt jako pevná sloučenina.

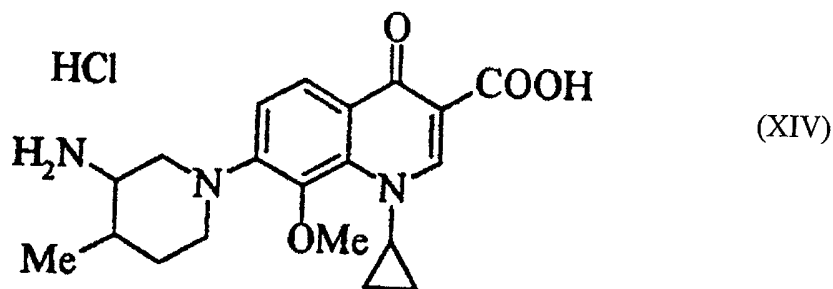
7-(3R-(1S-tert-butoxykarbonylaminoethyl)-5-ethyl-1-pyrrolidiny)-1-cyklopropyl-1,4-dihydro-8-methoxy-4-oxo-3-chinolinkarboxylová kyselina

7-(3R-(1S-tert-butoxykarbonylaminoethyl)-5-ethyl-1-pyrrolidiny)-1-cyklopropyl-1,4-dihydro-8-methoxy-4-oxo-3-chinolinkarboxylová kyselina, borondifluorid ester (0,20 g, 0,4 mol) je mícháno v roztoku ethanol/triethylamin 1:1, po několik hodin dokud není zcela odstraněn boronátový ester. Rozpouštědlo je odpařeno ve vakuu a residuum je rozptýleno do vody aby vznikl požadovaný produkt.

Hydrochlorid 7-(3R-(1S-aminoethyl)-5-ethyl-1-pyrrolidiny)-1-cyklopropyl-1,4-dihydro-8-methoxy-4-oxo-3-chinolinkarboxylové kyseliny

7-(3R-(1S-tert-butoxykarbonylaminoethyl)-5-ethyl-1-pyrrolidiny)-1-cyklopropyl-1,4-dihydro-8-methoxy-4-oxo-3-chinolinkarboxylová kyselina (0,18 g, 0,4 mol) je mícháno ve směsi 1:1 s ethanolem a koncentrovanou HCl, dokud reakce není kompletní. Rozpouštědlo je odpařeno ve vakuu a residuum je přečištěno rekrystalizací z ethanolu.

PŘÍKLAD 11: příprava:



3-amino-methylpiperidin

5,0 g 3-nitro-4-methylpyridinu, 0,5 g oxidu rutheničitého, 0,5g rhodia nebo hliníku a 0,5 g oxidu platiničitého je přeneseno do suspenze s 20 ml amoniaku a 10 ml ethanolu. Směs je poté vystavena vysoké teplotě a tlaku vodíkové atmosféry. Požadovaný produkt je získán vymytím vodou.

Komplex 7-(3-amino-4-methylpiperidynyl)-1-cyklopropyl-1,4-dihydro-8-methoxy-4-oxochinolin-3-karboxylová kyselina, borondifluorid

2,62 g komplexu 1-cyklopropyl-1,4-dihydro-7-fluoro-8-methoxy-4-oxo-chinolin-3-karboxylová kyselina, borondifluorid a 1,38 g 3-amino-4methylpiperidin bylo rozpuštěno v 48,0 ml dimethylforamidu a 4,5 ml triethylaminu. Směs je inkubována přes noc při pokojové teplotě a směs je nakonec odpařena do sucha. Požadovaný produkt je izolovaný rekrystalizací.

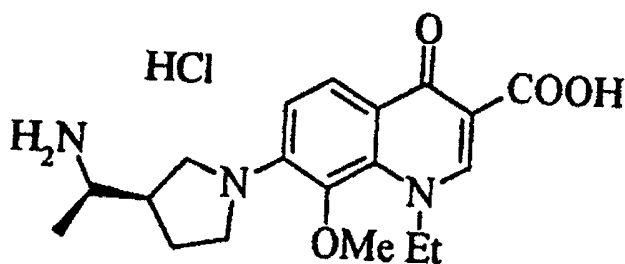
7-(3-amino-4-methylpiperidynyl)-1-cyklopropyl-1,4-dihydro-8-methoxy-4-oxochinolin-3-karboxylová kyselina

0,262 g komplexu 7-(3-amino-4-methylpiperidynyl)-1-cyklopropyl-1,4-dihydro-8-methoxy-4-oxochinolin-3-karboxylová kyselina, borondifluorid je rozpuštěno v 6 ml ethanolu a 1,75 ml triethylaminu. Směs je zahřívána pod chladičem po dobu 2 hodin a poté ochlazená na pokojovou teplotu. Roztok je odpařen do sucha a produkt je izolován rekrystalizací.

Hydrochlorid 7-(3-amino-4-methylpiperidynyl)-1-cyklopropyl-1,4-dihydro-8-methoxy-4-oxochinolin-3-karboxylové kyseliny

0,20 g 7-(3-amino-4-methylpiperidynyl)-1-cyklopropyl-1,4-dihydro-8-methoxy-4-oxochinolin-3-karboxylové kyseliny je rozpuštěno v 1,0 ml ethanolu. Pomocí chlorovodíku je pH roztoku upraveno na 2, tak aby po odpaření rozpouštědla vznikl požadovaný produkt.

PŘÍKLAD 12: příprava:



(XV)

Ethyl-2-(2,4-difluoro-3-methoxybenzoyl)-3-ethylaminoakrylát

4,15 g ethyl-2,4-difluoro-3-methoxy-benzoylacetátu (16 mol) je rozpuštěno ve směsi 3,7 ml kyselého anhydridu a 4,3 ml triethyl ortomravenčnan. Po čtyřech hodinách inkubace pod chladičem je nadbytek chemikálií odpařen, zbytek má konzistenci hustého oleje. Tento produkt je použit bez dalšího přečišťování a je rozpuštěn v 12 ml ethanolu. Je přidáno 8 ml ethylaminu (2,0 M roztok v THF) a výsledný roztok je ochlazen na 0 °C a míchán přes noc při pokojové teplotě. Požadovaný produkt je získán filtrací a po promytí ledovým ethanolem.

Ethyl-1-ethyl-1,4-dihydro-7-fluoro-8-methoxy-4-oxo-3-chinolinkarboxylát

Ethyl-2-(2,4-difluoro-3-methoxybenzoyl)-3-ethylaminoakrylát (1,75, 5,6 mol) je přidán do bezvodého THF v atmosféře dusíku. Směs je ochlazená na 0 °C v ledové lázni. Po částech v průběhu 2 minut je přidán hydrid sodný (335 mg, 8,3 mol) a teplota je stále udržována pod 10 °C. Nakonec je reakční směs ohřata na pokojovou teplotu a je míchána 50 minut a poté je opět ochlazená na 0 °C. Pomalým přidáním vody je reakce zastavena a reakční směs je extrahována dichlormethanem. Organická fáze je promyta dvakrát slaným roztokem, vysušena nad MgSO_4 a zakoncentrována pomocí sníženého tlaku tak aby vznikl požadovaný produkt jako pevná sloučenina.

1-ethyl-1,4-dihydro-7-fluoro-8-methoxy-4-oxo-3-chinolinkarboxylová kyselina

Ethyl-1-ethyl-1,4-dihydro-7-fluoro-8-methoxy-4-oxo-3-chinolinkarboxylát (1,37 g, 4,7 mol) je rozpuštěno ve směsi kyselina octová/voda/kyselina sírová (8:6:1). Směs je inkubována pod chladičem po dobu 3 hodin a poté ochlazená na pokojovou teplotu. Krystaly jsou odděleny filtrací a promyty studenou vodou.

1-ethyl-1,4-dihydro-7-fluoro-8-methoxy-4-oxo-3-chinolinkarboxylová kyselina, borondifluorid ester

K 1-ethyl-1,4-dihydro-7-fluoro-8-methoxy-4-oxo-3-chinolinkarboxylové kyselině (985 mg, 3,7 mol) rozpuštěné v bezvodém THF (10 ml) je přidán borontrifluorid etherát (940 ml, 7,4 mol). Směs je zahřata na 65 °C po dobu 4 hodin a ponechána chladnout na pokojovou teplotu přes noc. Vzniklé krystaly jsou izolovány filtrací, promyty hexanem tak aby vznikl požadovaný produkt.

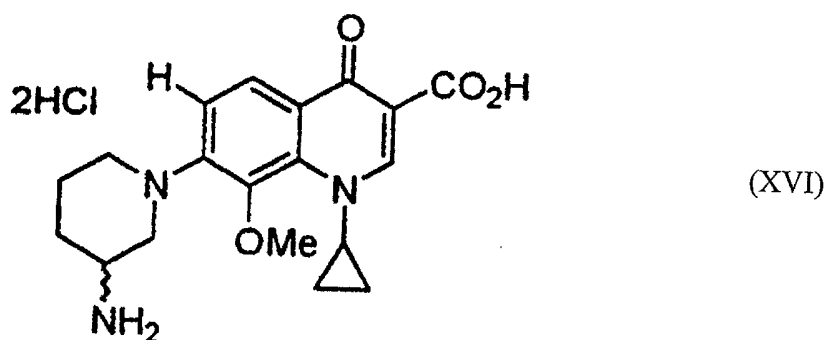
7-(3R-(1S-tert-butoxykarbonylaminoethyl)-1-pyrrolidinyl)-1-ethyl-8-methoxy-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-karboxylová kyselina

1-ethyl-1,4-dihydro-7-fluoro-8-methoxy-4-oxo-3-chinolinkarboxylová kyselina, borondifluorid ester (0,17 g, 0,5 mol), 3R-(1S-tert-butoxykarbonylaminoethyl)-1-pyrrolidin (0,11 g, 0,5 mol) a triethylamin (0,3 ml, 2,0 mol) je rozpuštěno v 5 ml DMF. Směs je míchána při 60 °C po dobu 24 hodin a rozpouštědlo je odpařeno při sníženém tlaku. Pevná sloučenina získaná filtrací je promyta malým množstvím vody a rozpuštěna v 5 ml methanolu s 1 ml triethylaminu. Roztok je zahříván na 70 °C po dobu 6 hodin a poté odpařen do sucha tak aby vznikl požadovaný produkt.

Hydrochlorid 7-(3R-(1S-aminoethyl)-1-pyrrolidiny)-1-ethyl-8-methoxy-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-karboxylové kyseliny

110 g 7-(3R-(1S-tert-butoxykarbonylaminoethyl)-1-pyrrolidiny)-1-ethyl-8-methoxy-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-karboxylové kyseliny je rozpuštěno v 2 ml ethanolu a 2 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové. Po dvou hodinách při pokojové teplotě je po odpaření rozpouštědla a rekrystalizaci v ethanolu získán produkt jako pevná sloučenina.

PŘÍKLAD 13: příprava:



Komplex 7-(3-aminopiperidiny)-1-cyklopropyl-1,4-dihydro-8-methoxy-4-oxo-chinolin-3-karboxylová kyselina, borondifluorid

2,62 g komplexu 1-cyklopropyl-1,4-dihydro-7-fluoro-8-methoxy-4-oxo-chinolin-3-karboxylová kyselina, borondifluorid a 2,08 g 3-aminopiperidin dihydrochloridu bylo rozpuštěno v 48,0 ml dimethylforamidu a 4,5 ml triethylaminu. Směs je inkubována přes noc při pokojové teplotě a ze směsi je po ochlazení a filtraci izolován požadovaný produkt.

7-(3-aminopiperidiny)-1-cyklopropyl-1,4-dihydro-8-methoxy-4-oxochinolin-3-karboxylová kyselina

0,253 g komplexu 7-(3-aminopiperidiny)-1-cyklopropyl-1,4-dihydro-8-methoxy-4-oxochinolin-3-karboxylová kyselina, borondifluorid je rozpuštěno v 6 ml ethanolu a 1,75 ml triethylaminu.

Směs je zahřívána pod chladičem po dobu 2 hodin a poté odpařen do sucha při sníženém tlaku a produkt je izolován rekrystalizací.

Dihydrochlorid 7-(3-aminopiperidynyl)-1-cyklopropyl-1,4-dihydro-8-methoxy-4-oxochinolin-3-karboxylové kyseliny

0,19 g 7-(3-aminopiperidynyl)-1-cyklopropyl-1,4-dihydro-8-methoxy-4-oxochinolin-3-karboxylové kyseliny je rozpuštěno v 1,0 ml ethanolu. Pomocí chlorovodíku je pH roztoku upraveno na 2, tak aby po odpaření rozpouštědla vznikl požadovaný produkt.

Následující nelimitující příklady ilustrují sloučeniny, prostředky, procesy a použití podle navrhovaného vynálezu

PŘÍKLAD 14: Prostředek A:

Přípravek ve formě tablety pro orální podávání, dle navrhovaného vynálezu:

<u>Složka</u>	<u>Množství</u>
Sloučenina dle příkladu 15	150 mg
Laktóza	120 mg
Kukuřičný škrob	70 mg
Mastek	4 mg
Stearát hořečnatý	1 mg

Další sloučeniny se strukturou podle obecného vzorce I, mohou být použity s v podstatě stejným výsledkem.

PŘÍKLAD 15: Prostředek B:

Přípravek ve formě kapsule obsahující 200 mg aktivní složky pro orální podávání, dle navrhovaného vynálezu:

<u>Složka</u>	<u>Množství</u>
Sloučenina dle příkladu 18	15 %
Vodná laktóza	43 %
Mikrokrystalická celulóza	33 %
Crosspovidon	3,3 %
Stearát hořečnatý	5,7 %

Další sloučeniny se strukturou podle obecného vzorce I, mohou být použity s v podstatě stejným výsledkem.

PŘÍKLAD 16: Prostředek C:

Přípravek ve formě fyziologického roztoku pro oční podávání, dle navrhovaného vynálezu:

<u>Složka</u>	<u>Množství</u>
Sloučenina dle příkladu 63	10 %
Fyziologický roztok	90 %

Další sloučeniny se strukturou podle obecného vzorce I, mohou být použity s v podstatě stejným výsledkem.

PŘÍKLAD 17: Prostředek D:

Přípravek pro lokální nosní podávání, dle navrhovaného vynálezu:

<u>Složka</u>	<u>Množství</u>
Sloučenina dle příkladu 24	0,2 %
Benzalkonium chlorid	0,02 %
EDTA	0,05 %
glycerin	2,0 %
PEG 1450	2,0 %
Aromatické přísady	0,075 %
Přečištěná voda	doplnit do 100

Další sloučeniny se strukturou podle obecného vzorce I, mohou být použity s v podstatě stejným výsledkem.

PŘÍKLAD 18: Prostředek E:

Inhalační přípravek ve formě aerosolu, dle navrhovaného vynálezu:

<u>Složka</u>	<u>Množství</u>
Sloučenina dle příkladu 84	5,0 %
Askorbová kyselina	0,1 %
Menthol	0,1 %
Sacharin sodný	0,2 %
Nosič (F12, F114)	doplnit do 100

Další sloučeniny se strukturou podle obecného vzorce I, mohou být použity s v podstatě stejným výsledkem.

PŘÍKLAD 19: Prostředek F:

Přípravek pro oční podávání, dle navrhovaného vynálezu:

<u>Složka</u>	<u>Množství</u>
Sloučenina dle příkladu 47	0,1 %
Benzalkonium chlorid	0,01 %
EDTA	0,05 %
Hydroxyethylcelulóza	0,5 %
Kyselina octová	0,2 %
Methabisulfid sodný	0,1 %
Chlorid sodný (0,9 %)	doplnit do 100

Další sloučeniny se strukturou podle obecného vzorce I, mohou být použity s v podstatě stejným výsledkem.

PŘÍKLAD 20: Prostředek G:

Antimikrobiální přípravek pro parenterální podávání, dle navrhovaného vynálezu:

<u>Složka</u>	<u>Množství</u>
Sloučenina dle příkladu 93	30 mg/ml excipientu
<u>Excipient</u>	
50 mm fosfátový pufr pH = 5 s lecitinem	0,48 %
karboxymethylcelulóza	0,53 %
povidon	0,50 %
methyl paraben	0,11 %
propyl paraben	0,011 %

Výše uvedené sloučeniny jsou smíchány tak aby vytvořili suspenzi. Asi 2,0 ml bylo systémově podáno prostřednictvím intramuskulární injekce člověku, trpícímu infekcí dolních cest dýchacích, s přítomností *Streptococcus pneumoniae*. Tato dávka byla opakována dvakrát denně po dobu asi 14 dnů. Po 4 dnech symptomy choroby vymizely, což ukazovalo, že patogen byl

téměř zlikvidován. Další sloučeniny se strukturou podle obecného vzorce I, mohou být použity s v podstatě stejným výsledkem.

PŘÍKLAD 21: Prostředek H:

Enterosolventně potažený přípravek pro orální podávání, dle navrhovaného vynálezu:

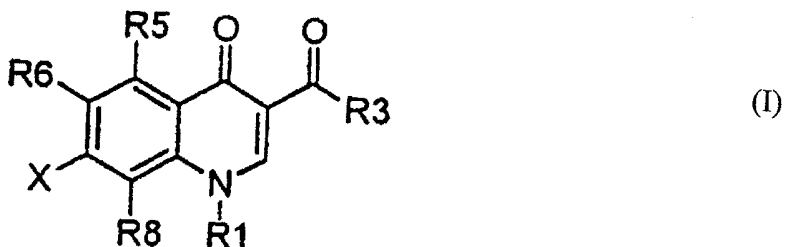
<u>Složka</u>	<u>Množství</u>
Sloučenina dle příkladu 17	350 mg
Maltodextrin	30 mg
Stearát hořečnatý	5 mg
Mikrokrytalická celulóza	100 mg
Koloidní silikon dioxid	2,5 mg
Povidon	12,5 mg

Složky jsou smíchány do směsi. Z ní pak byly vyráběny lisované tablety, za použití způsobů známých v současném stavu techniky. Tyto tablety byly poté pokryty suspenzí kyselina metakrylová/polymer esteru kyseliny metakrylové v roztoku izopropanol/aceton. Lidský subjekt trpící infekcí močových cest s přítomností Escherichia coli přijímal orálně dvě tablety, každých 8 hodin po dobu 4 dnů. Symptomy choroby vymizely, což ukazovalo, že patogen byl téměř zlikvidován. Další sloučeniny se strukturou podle obecného vzorce I, mohou být použity s v podstatě stejným výsledkem.

Všechny reference zde použité jsou zahrnuty jako citace.

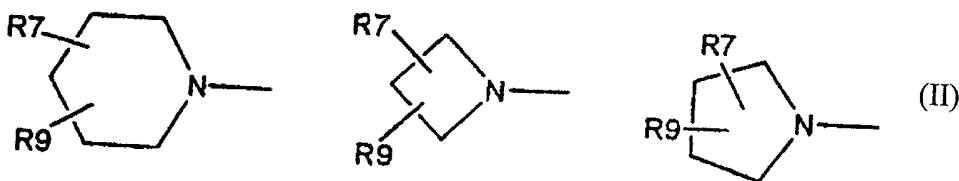
V případě, že je popisována konkrétní varianta navrhovaného vynálezu, je odborníkovi v oboru jasné, že je možné uskutečnit řadu změn a modifikací v postupech dle navrhovaného vynálezu, aniž by tím byl překročen rámec navrhovaného vynálezu. Úmyslem je pokrýt v připojených nárocích, všechny modifikace spadající do rámce vynálezu.

1. Sloučenina se strukturou podle následujícího obecného vzorce:



kde:

- (a) X je:



- (b) R1 je C1 až asi C3 cykloalkyl, C1 až asi C2 alkanyl, C2 až asi C3 lineární alkenyl, C3 až asi C4 větvený alkanyl nebo alkenyl, přičemž všechny tyto alkyly nebo cykloalkyly mohou být nesubstituované nebo substituované od 1 do asi 3 fluorů, a fenyl může být nesubstituovaný nebo substituovaný od 1 do asi 3 fluorů, nebo jednou hydroxy skupinou v 4-pozici,
- (c) R3 je vodík nebo hydroxyskupina,
- (d) R5 je vodík, hydroxy, amino nebo halo skupina, C1 až C2 alkanyl, C2 alkenyl nebo methoxy skupina, všechny tyto alkylové skupiny mohou být buď nesubstituované nebo substituované od 1 do asi 3 fluorů,
- (e) R6 je vodík, hydroxyskupina, aminokarbonyl, brom, kyanoskupina, C1 až asi C2 alkanyl, C2 až asi C4 alkenyl nebo alkynyl, přičemž všechny tyto alkyly nebo cykloalkyly mohou být nesubstituované nebo substituované od 1 do asi 3 fluorů, a methylové nebo ethylové skupiny mohou být substituované jednou hydroxy nebo amino skupinou,
- (f) R8 je chlor, brom, methoxyskupina, C1 až asi C2 alkanyl, C2 až asi C4 alkanyl nebo alkenyl, přičemž všechny tyto alkyly nebo cykloalkyly mohou být nesubstituované nebo substituované od 1 do asi 3 fluorů,
- (g) R7 je aminoskupina, která je připojena na cyklický uhlovodík X, který nesousedí s dusíkem zabudovaným do cyklu, tato aminoskupina může být nesubstituovaná nebo substituovaná jedním nebo dvěma C1 až C3 alkanyly, nebo je aminoalkanyl připojený na

cyklický uhlovodík X, a je to C1 až C3 alkanyl substituovaný jednou aminoskupinou, přičemž tato aminoskupina může být nesubstituovaná nebo substituovaná jedním nebo dvěma C1 až C3 alkanyly,

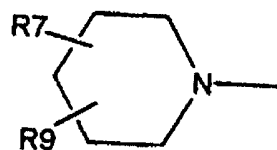
(h) každé R9 je nezávisle vodík, C1 až asi C4 alkanyl, C2 až asi C6 alkenyl nebo alkynyl a C3 až asi C6 řízní nebo spirocyklický alkylový cyklus přičemž všechny tyto alkyly mohou být nesubstituované nebo substituované od 1 do asi 3 fluorů,

(i) R7 skupina, je popsána pod (g) a R9 skupina, je popsána pod (h), mohou být eventuálně spojené a tím mohou vytvářet řízní nebo spirocyklický cyklus s cyklem obsahujícím dusík popsaným jako (a), tento řízní nebo spirocyklický cyklus obsahuje od 2 do asi 5 uhlíků a 0 nebo 1 dusík, ale pokud je cyklus řízní, je vhodné aby R8 bylo jiné než chlor či brom,

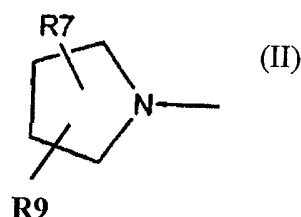
nebo optický izomer, diastereomer nebo enantiomer této struktury, dále pak farmaceuticky přijatelnou sůl, hydrát, nebo její biohydrolyzovatelný ester, amid nebo imid.

2. Sloučenina podle nároku 1, kde:

(a) X je:



nebo



(b) R3 je vodík

(c) R1 je C3 až asi C5 cykloalkyl, methyl, ethyl, ethenyl, izopropyl, izopropenyl, izobutyl, izobutenyl, t-butyl, přičemž všechny tyto alkyly nebo cykloalkyly mohou být nesubstituované nebo substituované od 1 do 3 fluorů, a fenyl může být nesubstituovaný nebo substituovaný od 1 do 3 fluorů, nebo jednou hydroxy skupinou v 4-pozici, je výhodnější aby to byl cyklopropyl, ethyl, fenyl substituované od 1 do 3 fluorů, a 4-hydroxyfenyl,

(d) R5 je vodík, hydroxy, aminoskupina, fluor, chlor, brom a methyl, přičemž methyl může být buď nesubstituovaný nebo substituovaný od 1 do 3 fluorů, je výhodnější aby to byl vodík, hydroxy, aminoskupina, chlor, brom a methyl, přičemž methyl může být buď nesubstituovaný nebo substituovaný od 1 do 3 fluorů,

(e) R6 je vodík, hydroxyskupina, aminokarbonyl, brom, kyanoskupina, methyl a ethenyl, přičemž ethenyl může být buď nesubstituovaný nebo substituovaný od 1 do 3 fluorů, a

methyl může být buď nesubstituovaný nebo substituovaný jednou hydroxy nebo amino skupinou nebo od 1 do 3 fluorů, je výhodnější aby to byl vodík, hydroxyskupina, methyl, přičemž methyl může být buď nesubstituovaný nebo substituovaný od 1 do 3 fluorů

(f) R8 je chlor, brom, methoxy nebo methythioskupina, nesubstituované nebo substituované od 1 do 3 fluorů a methyl nesubstituovaný nebo substituovaný od 1 do 3 fluorů, je výhodnější aby to byl chlor, brom, methoxy nebo methythioskupina, monofluoromethyl, difluoromethyl a trifluoromethyl,

(g) R7 je aminoskupina, přičemž může být nesubstituovaná nebo substituovaná jedním nebo dvěma C1 až C3 alkanyly, nebo dvěma methyly, nebo aminoalkanyl, kterým může být methyl, ethyl nebo izopropyl substituovaný jednou aminoskupinou, přičemž tato aminoskupina může být nesubstituovaná nebo substituovaná jedním methylem, ethylem nebo dimethylem, lépe pak je R7 amino, methylamino, aminomethyl, methylaminomethyl, 1-aminoethyl, 1-methylaminoethyl, 1-amino-1-methylethyl a 1-methylamino-1-methylethyl,

(h) ne více než dva uhlíky cyklu X mají připojený R9, kterým není vodík, pak je výhodné aby to byl methyl, ethyl, dimethyl nebo spirocyklopropyl.

3. Sloučenina podle nároku 1 nebo 2, kde:

(a) R1 je cyklopropyl nebo ethyl nesubstituovaný nebo substituovaný od 1 do 3 fluorů, lépe pak cyklopropyl,

(b) R5 je vodík, hydroxy nebo aminoskupina a methyl, lépe pak vodík,

(c) R6 je vodík,

(d) R8 je methoxy nebo methythioskupina, nebo chlor, lépe pak methoxy nebo methythioskupina,

(e) jen jeden uhlík cyklu X má připojený R9, kterým není vodík, pak je výhodné aby to byl methyl, dimethyl nebo spirocyklopropyl, lépe pak je R9 vodík.

4. Sloučenina podle jakéhokoliv nároku 1 až 3, kde R8 je methoxy skupina.

5. Sloučenina podle jakéhokoliv nároku 1 až 4, kde X obsahuje pyrrolidinylový cyklus a R7 je aminoalkanyl, a to zejména aminomethyl, methylaminomethyl, 1-aminoethyl, 1-methylaminoethyl, 1-amino-1-methylethyl a 1-methylamino-1-methylethyl.

6. Sloučenina podle jakéhokoliv nároku 1 až 4, kde X obsahuje piperidinylový cyklus a R7 je substituované nebo substituované amino, lépe pak amino nebo methylamino.

7. Sloučenina podle jakéhokoliv nároku 1 až 6, kde R₉ je vodík, nebo pokud X obsahuje pyrrolidinylový cyklus, jakákoliv R₉ skupina, která není vodík, může být připojena na uhlík cyklu sousedící s dusíkem cyklu.
8. Sloučenina ze skupiny:
- 7-(3R-(1S-aminoethylpyrrolidinyl))-1-ethyl-1,4-dihydro-8-methoxy-4-oxo-3-chinolinkarboxylová kyselina,
 - 7-(3R-(1S-aminoethylpyrrolidinyl))-1-(2-fluoroethyl)-1,4-dihydro-8-methoxy-4-oxo-3-chinolinkarboxylová kyselina,
 - 7-(3R-(1S-aminoethylpyrrolidinyl))-1-cyklopropyl-1,4-dihydro-8-methoxy-4-oxo-3-chinolinkarboxylová kyselina,
 - 7-(3R-(1S-methylaminoethylpyrrolidinyl))-1-cyklopropyl-1,4-dihydro-8-methoxy-4-oxo-3-chinolinkarboxylová kyselina,
 - 7-(3R-(1-amino-methylethylpyrrolidinyl))-1-cyklopropyl-1,4-dihydro-8-methoxy-4-oxo-3-chinolinkarboxylová kyselina,
 - 7-(3R-(1-methylamino-methylethylpyrrolidinyl))-1-cyklopropyl-1,4-dihydro-8-methoxy-4-oxo-3-chinolinkarboxylová kyselina,
 - 7-(3R-(1S-aminoethyl-5-methyl-pyrrolidinyl))-1-cyklopropyl-1,4-dihydro-8-methoxy-4-oxo-3-chinolinkarboxylová kyselina,
 - 7-(3R-(1S-aminoethyl-5,5-dimethyl-pyrrolidinyl))-1-cyklopropyl-1,4-dihydro-8-methoxy-4-oxo-3-chinolinkarboxylová kyselina,
 - 7-(3R-(1-aminomethylethyl-5,5-dimethyl-pyrrolidinyl))-1-cyklopropyl-1,4-dihydro-8-methoxy-4-oxo-3-chinolinkarboxylová kyselina,
 - 7-(3R-(1S-methylaminoethyl-5,5-dimethyl-pyrrolidinyl))-1-cyklopropyl-1,4-dihydro-8-methoxy-4-oxo-3-chinolinkarboxylová kyselina,
 - 7-(3R-(1-methylaminomethylethyl-5,5-dimethyl-pyrrolidinyl))-1-cyklopropyl-1,4-dihydro-8-methoxy-4-oxo-3-chinolinkarboxylová kyselina,
 - 7-(3R-(1S-aminoethyl-5-ethyl-pyrrolidinyl))-1-cyklopropyl-1,4-dihydro-8-methoxy-4-oxo-3-chinolinkarboxylová kyselina,
 - 7-(3R-(1S-aminomethylethyl-5-ethyl-pyrrolidinyl))-1-cyklopropyl-1,4-dihydro-8-methoxy-4-oxo-3-chinolinkarboxylová kyselina,
 - 7-(3R-(1S-methylaminoethyl-5-ethyl-pyrrolidinyl))-1-cyklopropyl-1,4-dihydro-8-methoxy-4-oxo-3-chinolinkarboxylová kyselina,
 - 7-(3R-(1S-methylaminomethylethyl-5-ethyl-pyrrolidinyl))-1-cyklopropyl-1,4-dihydro-8-methoxy-4-oxo-3-chinolinkarboxylová kyselina,

7-(3R-(1S-amino-1-cyklopropyl-methylpyrrolidiny))l-1-cyklopropyl-1,4-dihydro-8-methoxy-4-oxo-3-chinolinkarboxylová kyselina,
 7-(6R-(1S-aminoethyl)-4-azaspiro(2,4)heptanyl)-1-cyklopropyl-1,4-dihydro-8-methoxy-4-oxo-3-chinolinkarboxylová kyselina,
 7-(6R-(1S-methylaminoethyl)-4-azaspiro(2,4)heptanyl)-1-cyklopropyl-1,4-dihydro-8-methoxy-4-oxo-3-chinolinkarboxylová kyselina,
 7-(6R-(1S-amino-methylethyl)-4-azaspiro(2,4)heptanyl)-1-cyklopropyl-1,4-dihydro-8-methoxy-4-oxo-3-chinolinkarboxylová kyselina,
 7-(6R-(1S-methylamino-methylethyl)-4-azaspiro(2,4)heptanyl)-1-cyklopropyl-1,4-dihydro-8-methoxy-4-oxo-3-chinolinkarboxylová kyselina,
 7-(3-aminopiperidiny))l-1-cyklopropyl-1,4-dihydro-8-methoxy-4-oxo-3-chinolinkarboxylová kyselina,
 7-(3-methylaminopiperidiny))l-1-cyklopropyl-1,4-dihydro-8-methoxy-4-oxo-3-chinolinkarboxylová kyselina,
 7-(3-amino-4-methyl-piperidiny))l-1-cyklopropyl-1,4-dihydro-8-methoxy-4-oxo-3-chinolinkarboxylová kyselina,
 7-(3-amino-4-ethyl-piperidiny))l-1-cyklopropyl-1,4-dihydro-8-methoxy-4-oxo-3-chinolinkarboxylová kyselina,
 7-(3-amino-6,6-dimethyl-piperidiny))l-1-cyklopropyl-1,4-dihydro-8-methoxy-4-oxo-3-chinolinkarboxylová kyselina,
 7-(3-amino-6-methyl-piperidiny))l-1-cyklopropyl-1,4-dihydro-8-methoxy-4-oxo-3-chinolinkarboxylová kyselina,
 7-(6-amino-4-azaspiro(2,5)-octanyl)-1-cyklopropyl-1,4-dihydro-8-methoxy-4-oxo-3-chinolinkarboxylová kyselina,
 7-(7-amino-4-azaspiro(2,5)-octanyl)-1-cyklopropyl-1,4-dihydro-8-methoxy-4-oxo-3-chinolinkarboxylová kyselina,
 7-(4-amino-6-azaspiro(2,5)-octanyl)-1-cyklopropyl-1,4-dihydro-8-methoxy-4-oxo-3-chinolinkarboxylová kyselina,
 nebo jejich farmaceuticky přijatelná sůl.

9. Farmaceutický prostředek, vyznačující se tím, že obsahuje:

- (a) bezpečné a efektivní množství látek podle nároků 1 až 8 a
- (b) farmaceuticky přijatelný nosič

10. Použití sloučeniny podle jakéhokoliv nároku 1 až 8 pro přípravu léčiva určeného pro prevenci nebo léčbu mikrobiálních infekcí.