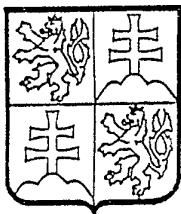


ČESKÁ A SLOVENSKÁ
FEDERATIVNÍ
REPUBLIKA
(19)



FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

PATENTOVÝ SPIS

277 016

(21) Číslo přihlášky : 6813-88
(22) Přihlášeno : 14.10.88
(30) Prioritní data : 16.10.87 - JP -
87/262441
(40) Zveřejněno : 13.05.92
(47) Uděleno : 30.09.92
(24) Oznámeno udělení ve Věstníku : 18.11.92

(13) Druh dokumentu : B6

(51) Int. Cl.⁵ :

C 07 D 401/04

A 61 K 31/47

/(C 07 D 401/04

C 07 D 295:04

C 07 D 215:56)

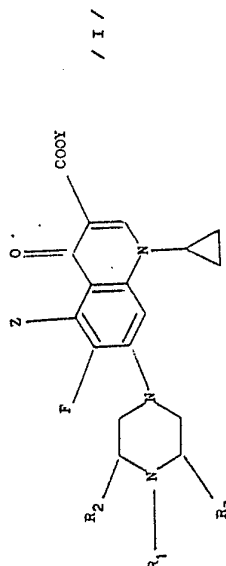
(73) Majitel patentu : DAINIPPON PHARMACEUTICAL CO., LTD., Osaka, JP

(72) Původce vynálezu : Matsumoto Jun-ichi, Ikoma-shi, JP;
Minamida Akira, Takaishi-shi, JP;
Fujita Masahiro, Kobe-shi, JP;
Hirose Tohru, Kishiwada-shi, JP;
Nakano Junji, Ikoma-shi, JP;
Nakamura Shinichi, Takatsuki-shi, JP

(54) Název vynálezu : Deriváty chinolinu, způsob jejich přípravy
a antibakteriální prostředek na jejich bázi

(57) Anotace :

Popisuje se nový derivát chinolinu obecného vzorce I, kde Z je aminoskupina, atom halogenu, acylaminoskupina nebo benzylaminoskupina, R₁ je atom vodíku, alkylskupina, acylskupina, alkoxykarbonylskupina nebo benzylskupina, R₂ a R₃ jsou stejné nebo různé a každý znamená atom vodíku nebo alkylskupinu a Y je atom vodíku, alkylskupina, di/acyloxy/borylskupina nebo difluoroborylskupina, a jeho farmaceuticky vhodné soli. Dále jsou popsány způsoby přípravy nových látek a farmaceutický prostředek s antibakteriálním účinkem obsahující nové sloučeniny jako účinnou složku.



Deriváty chinolinu, způsob jejich přípravy a antibakteriální prostředek na jejich bázi

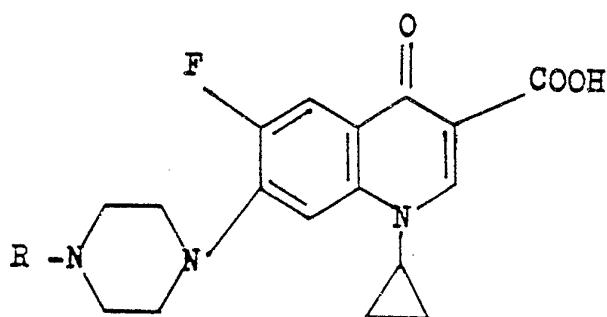
Oblast techniky

Vynález se týká nových derivátů chinolinu, které vykazují velmi dobrou antibakteriální účinnost, způsobů jejich výroby a antibakteriálního prostředku obsahujícího derivát chinolinu.

Dosavadní stav techniky

Nejprve bude uveden stručně stav techniky týkající se farmakologicky účinných sloučenin tohoto typu.

Evropská zveřejněná patentová přihláška č. 78 362 a jí odpovídající japonská zveřejněná patentová přihláška č. 74 667/1983 popisující 1-cyklopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-piperazinyl-chinolin-3-karboxylové kyseliny vzorce 10

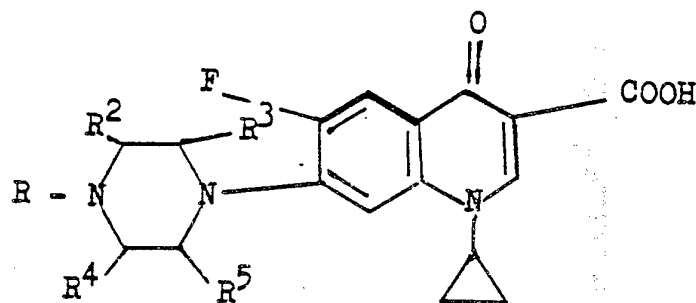


/10/

kde R je H, CH₃, C₂H₅ nebo HOCH₂CH₂-

a jejich farmaceuticky vhodné adiční soli s kyselinami nebo hydráty.

Evropská zveřejněná patentová přihláška č. 113 093 a jí odpovídající japonská zveřejněná patentová přihláška č. 130 880/1984 popisují sloučeniny obecného vzorce 11



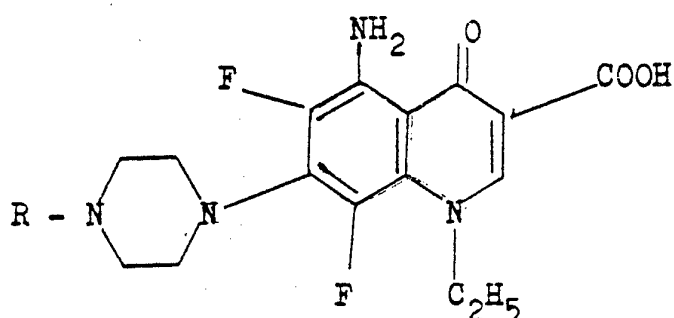
/11/

kde R^1 je H nebo popřípadě hydroxylovou skupinu substituovaná alkylová skupina s 1 až 12 atomy uhlíku a

R^2 , R^3 , R^4 a R^5 jsou stejné nebo a každý znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, přičemž

alespoň jedna ze skupin R^2 až R^5 je alkylová skupina, jejich farmaceuticky vhodné adiční soli s kyselinami, soli s alkalickými kovy nebo s kovy alkalických zemin nebo hydráty. Sloučeniny vzorců 10 a 11 nemají žádný substituent v poloze 5 chinolinového kruhu, jak je zřejmé z těchto vzorců.

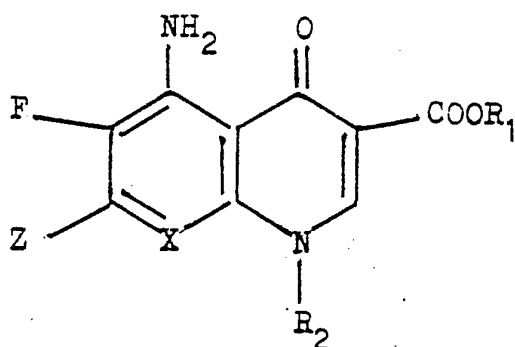
Japonská zveřejněná patentová přihláška č. 174 367/1983/její anotace je uvedena v Derwent's World Patent Index, příspěvek č. 83-823272/ popisuje sloučeniny obecného vzorce 12



/12/

kde R je H nebo nižší alkylová skupina.

Evropská zveřejněná patentová přihláška č. 172 651 a jí odpovídající japonská zveřejněná patentová přihláška č. 43 186/1986 popisují sloučeniny obecného vzorce 13

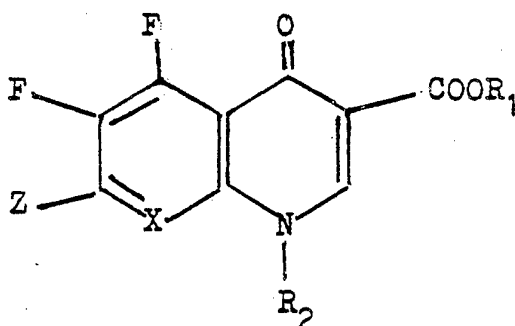


/13/

kde Z je specifická pyrrolidinylová skupina nebo spiroamino-
skupina, X je CH, CF nebo N,
X je CH, CF nebo N,
R₁ je H, alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlí nebo kation
a
R₂ je alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, vinylskupina,
halogenalkylskupina nebo hydroxyalkylskupina se 2 až 4
atomy uhlíku nebo cykloalkylskupina se 3 až 6 atomy
uhlíku

Tyto patentové dokumenty však nepopisují sloučeniny vzor-
ce 13, kde Z znamená piperazinylovou skupinu.

Evropská zveřejněná patentová přihláška č. 202 763 a jí odpovída-
jící japonská zveřejněná patentová přihláška č. 243 077/1987 po-
pisující sloučeniny obecného vzorce 14



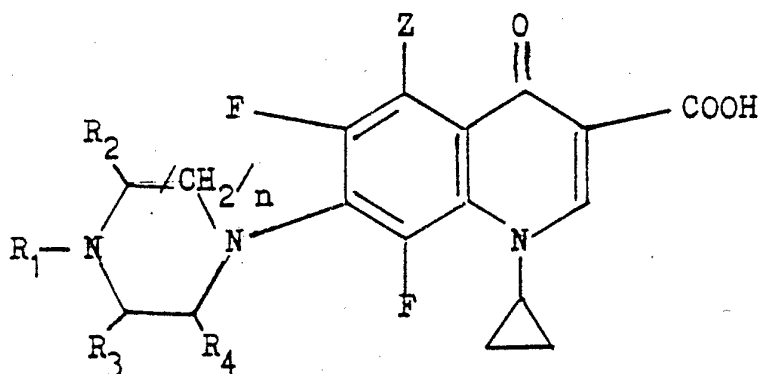
/14/

kde

Z je specifická pyrrolidinylová skupina nebo spiroaminoskupina
X je CF nebo N a
R₁ a R₂ mají význam uvedený u vzorce 13.

Tyto přihlášky ani nepopisují ani nenaznačují sloučeniny
vzorce 14, v nichž Z znamená piperazinylovou skupinu.

Evropská zveřejněná patentová přihláška č. 221 463 a jí odpo-
vídající japonská zveřejněná patentová přihláška č. 277 362/1987
popisují sloučeniny obecného vzorce 15



/15/

kde

Z je aminoskupina nebo atom halogenu,

R₁ je H, CH₃ nebo C₂H₅,

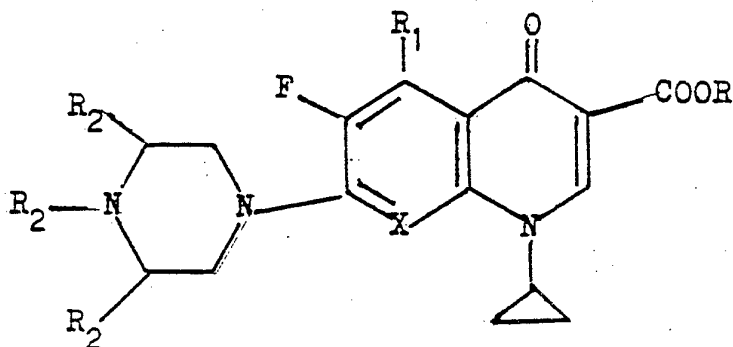
R₂ je H, CH₃ nebo CH₂F,

R₃ a R₄ jsou stejné nebo různé a každý znamená H nebo CH₃ a

n je 1 nebo 2

a jejich farmaceuticky vhodné estery nebo soli.

Evropská zveřejněná patentová přihláška č. 226 961 a jí odpovídající japonská zveřejněná patentová přihláška popisují sloučeniny obecného vzorce 16



/16/

kde

R je H, kation nebo alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku,

R₁ je aminoskupina, OH nebo alkoxykupina s 1 až 3 atomy uhlíku,

X je ch, CBr, CCl, CF, CCF₃ nebo N a tři

R₂ skupiny nezávisle znamenají H nebo alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku.

Avšak příklady v těchto přihláškách popisují pouze dvě sloučeniny, kde R₁ je aminoskupina a X je CF, jednu sloučeninu, kde R₁ je aminoskupina a X je CCl a jednu sloučeninu, kde R₁ je OH a X je CF. Příprava, vlastnosti a antibakteriální účinky ostatních sloučenin, které spadají do rozsahu výše uvedeného obecného

vzorci, nejsou v těchto přihláškách popsány specifickými údaji.

US patent č. 4 668 680, který vznikl z US patentové přihlášky 4 808 102, jedné ze dvou prioritních přihlášek dříve citované evropské zveřejněné patentové přihlášky č. 226 961 a japonské zveřejněné patentové přihlášky č. 187 459/1987, nárokuje pouze dvě sloučeniny vzorce 16, kde R_1 je aminoskupina a X je CF, na základě údajů ve specifických příkladech provedení.

Úkolem vynálezu je poskytnout nové chinolinové deriváty vzorce I a jejich farmaceuticky vhodné soli.

Dalším úkolem vynálezu je poskytnout nové deriváty chinolinu vzorce I a jejich farmaceuticky vhodné sole, které mají vynikající antibakteriální účinek *in vitro* a *in vivo* proti jak grampozitivním tak gramnegativním bakteriím.

Ještě dalším úkolem vynálezu je poskytnout sloučeniny, které mají široké antibakteriální spektrum a vykazují účinnost proti rodu *Mycoplasma* jakož i *Chlamydia*.

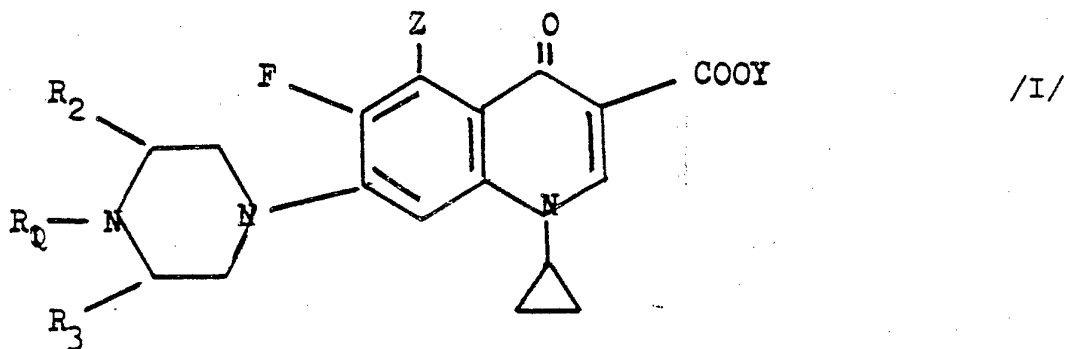
Ještě dalším úkolem vynálezu je poskytnout nové sloučeniny vzorce I a jejich farmaceuticky vhodné soli, které mají vynikající vlastnosti jako léčiva, jako značně vysokou rozpustnost ve vodě, dobrou světelnou stabilitu ve vodném roztoku a dobré vylučování močí.

Dalším úkolem vynálezu je poskytnutí způsobu výroby nových sloučenin.

Ještě dalším úkolem vynálezu je poskytnutí farmaceutického prostředku obsahujícího účinné množství sloučeniny vzorce I nebo její farmaceuticky vhodné soli.

Další úkoly vynálezu spolu s jejich výhodami budou patrné z následujícího popisu.

Podle vynálezu tyto cíle a výhody splňuje derivát chinolinu obecného vzorce I



kde

- Z je aminoskupina, atom halogenu, acylaminoskupina s 1 až 5 atomy uhlíku nebo benzylaminoskupina,
R₁ je atom vodíku, alkylskupina s 1 až 5 atomy uhlíku, acylová skupina s 1 až 5 atomy uhlíku, alkoxykarbonylová skupina s 1 až 5 atomy uhlíku nebo benzylskupina,
R₂ a R₃ jsou stejné nebo různé a každý znamená atom vodíku nebo alkylskupinu s 1 až 5 atomy uhlíku a
Y je atom vodíku, alkylskupina s 1 až 5 atomy uhlíku, di/acyloxy/borylskupina, kde acyl obsahuje 1 až 5 atomů uhlíku nebo difluorborylskupina,

nebo jeho farmaceuticky vhodné soli.

Příklady atomů halogenu jsou fluor a chlor a zejména výhodný je fluor.

Alkylová skupina o 1 až 5 atomech uhlíku může být přímá nebo rozvětvená a je to například methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, sek.butyl, isobutyl, terc.butyl nebo pentyl.

Sloučenina vzorce I a její soli jsou obecně označovány jako sloučeniny podle vynálezu.

Sloučeniny podle vynálezu mohou také existovat jako hydráty. Proto jsou i tyto hydráty zahrnuty do sloučenin podle vynálezu.

Sloučeniny podle vynálezu zahrnují také sloučeniny, které mají asymetrické atomy uhlíku /například když R₂ je alkylová skupina s 1 až 5 atomy uhlíku ve vzorci I, je to atom uhlíku, ke kterému je alkylová skupina vázána/, a proto existující v opticky aktivních formách. Proto zahrnují D-isomery, L-isomery a jejich směsi.

Některé sloučeniny podle vynálezu mají více asymetrických atomů uhlíku /například když jak R₂ tak R₃ jsou alkylové skupiny s 1 až 5 atomy uhlíku, jsou to dva uhlíkové atomy, ke kterým jsou R₂ a R₃ vázány/, a proto mohou existovat jako stereoisomery, které mají různou konfiguraci. Tyto stereoisomery a jejich směsi jsou také zahrnuty do rozsahu sloučenin podle vynálezu.

Solí sloučeniny podle vynálezu se rozumí sůl vytvořená ze sloučeniny vzorce I a farmaceuticky vhodné kyseliny nebo báze. Příklady solí zahrnují soli sloučenin vzorce I s anorganickými kyselinami, jako je kyselina chlorovodíková a kyselina fosforečná, s organickými kyselinami, jako je kyselina octová, kyselina mléčná, kyselina oxalová, kyselina jantarová, kyselina methansulfonová, kyselina maleinová, kyselina malonová a kyselina glukonová, s kyselými aminokyselinami, jako je kyselina asparagová a kyselina glutamová, s kovy, jako je sodík, draslík, vápník, hořčík, zinek a stříbro, s organickými bázemi, jako je dimethylamin, triethylamin, dicyklohexylamin a benzylamin a s bazickými aminokyselinami, jako je lysin a arginin.

Sloučeniny podle vynálezu vykazují vynikající antibakteriální účinek a široké antibakteriální spektrum při testech in vitro. Jsou vysoce účinné nejen proti gram-negativním bakteriím, zahrnujícím *Pseudomonas aeruginosa* a rod *Serratia*, ale také proti gram-positivním bakteriím, zahrnujícím *Streptococci* a *Staphylococcus aureus* resistantní na methicilin, vůči kterým jsou obvyklá antibakteriální činidla chinolového typu relativně málo účinná. Navíc jsou vysoce účinné proti anaerobům nefermentujícím glukózu a proti rodům *Mycoplasma*, *Chlamydia* a *Mycobacterium*, proti kterým je účinných jen několik léčiv.

Sloučeniny podle vynálezu vykazují vynikající protektivní účinek in vivo na topické nebo systemické infekce způsobené různými bakteriemi a nízkou toxicitu vůči živočichům při obecných testech toxicity.

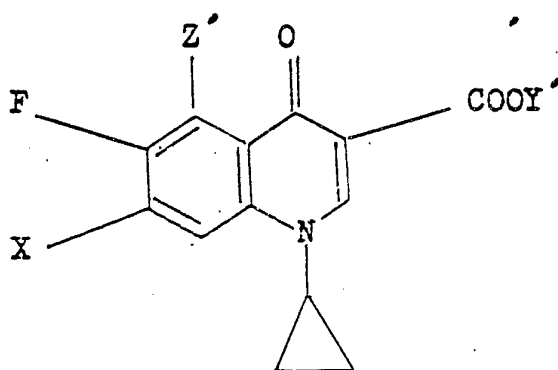
Dále vykazují tyto sloučeniny dobrou rozpustnost ve vodě, dobrou stabilitu ve vodných roztocích na světlo, což jsou významné vlastnosti pro injekční formy, a dobře se vylučují močí.

Proto jsou sloučeniny podle vynálezu použitelné jako antibakteriální činidla, která lze podávat orálně nebo injekčně.

Způsoby přípravy sloučenin podle vynálezu jsou popsány dále.

A. Substituční reakce

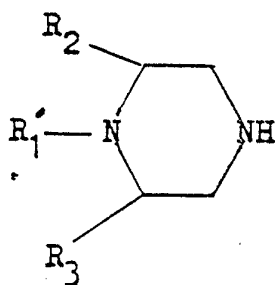
Sloučeniny podle vynálezu se mohou vyrábět reakcí sloučeniny obecného vzorce II



/II/

kde

- X je atom halogenu,
- Z' je aminoskupina, atom halogenu, acylaminoskupina s 1 až 5 atomy uhlíku nebo benzylaminoskupina a
- Y' je atom vodíku, alkylskupina s 1 až 5 atomy uhlíku, di/acyloxy/-borylskupina, kde acylová skupina má 1 až 5 atomů uhlíku nebo difluorborylskupina
- s derivátem piperazinu obecného vzorce III



/III/

kde

R_1' je atom vodíku, alkylskupina s 1 až 5 atomy uhlíku acylskupina s 1 až 5 atomy uhlíku, aloxykarbonylskupina s 1 až 5 atomy uhlíku nebo benzylskupina a R_2 a R_3 mají význam uvedený u vzorce I,

a jestliže je žádoucí, hydrolyzuje se výsledná sloučenina, kde Y' je alkylskupina s 1 až 5 atomy uhlíku, di/acyloxy/borylskupina, v níž acylová skupina má 1 až 5 atomů uhlíku nebo difluorborylskupina, a popřípadě se takto připravená sloučenina převede na farmaceuticky vhodnou sůl.

Reakci lze provádět mícháním výchozích sloučenin vzorců II a III při 10 až 180 °C po dobu 10 minut až 24 hodin v inertním rozpouštědle. Příklady inertních rozpouštědel zahrnují alkoholy, jako je ethanol, ethery, jako dioxan, tetrahydrofuran a 1,2-dimethoxyethan, aromatické uhlovodíky, jako je benzen, toluen a xylén, acetonitril, dimethylformamid, dimethylsulfoxid, piridin a vodu.

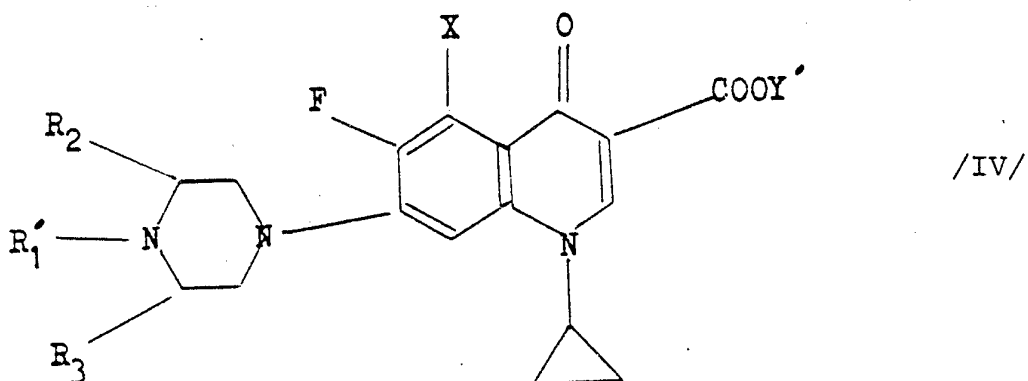
Přednostně se shora uvedená reakce provádí v přítomnosti činidla vázajícího kyselinu, přičemž se výchozí sloučenina vzorce III použije v ekvivalentním množství nebo v mírném přebytku vůči výchozí sloučenině vzorce II. Popřípadě lze výchozí sloučeninu vzorce III použít v přebytku, a ta potom slouží současně jako akceptor kyseliny. Příklady akceptorů kyseliny jsou hydrogenuhlíčitán sodný, uhličitán sodný, uhličitán draselný, triethylamin, diisopropylethylamin, 1,8-diazabicyklo[5,4,0]undecen-7/DBU/ a pyridin.

Hydrolyza se může provádět reakcí sloučeniny, kde Y' je alkylskupina, di/acyloxy/borylskupina nebo difluorborylskupina, s kyselinou nebo bází v rozpouštědle. Příklady kyselin jsou, kyselina chlorovodíková, kyselina sírová a kyselina p-toluensulfonová. Příklady bází jsou, hydroxid sodný, hydroxid draselný a triethylamin. Rozpouštědla nejsou specificky limitována, ale přednost má voda a rozpouštědla obsahující vodu. Reakční teplota je 10 až 150 °C. Když R_1' znamená acylskupinu nebo alkoxykarbonylskupinu, hydrolyzuje se skupina současně.

Výchozí sloučenina obecného vzorce II se může připravit způsoby popsány ve srovnávacích příkladech 1 až 5 nebo způsoby obdobnými.

B. Animační reakce

Sloučeniny pole vynálezu se mohou připravovat reakcí sloučeniny obecného vzorce IV



kde

X je atom fluoru,

R₁ je atom vodíku, alkylskupina s 1 až 5 atomy uhlíku, acylskupina s 1 až 5 atomy uhlíku, alkoxykarbonylskupina s 1 až 5 atomy uhlíku nebo benzylskupina,

Y' je atom vodíku nebo alkylskupina s 1 až 5 atomy uhlíku a

R₂ a R₃ mají dříve uvedený význam,

s amoniakem a, je-li třeba, hydrolyzuje se výsledná sloučenina, kde

Y' je alkylskupina s 1 až 5 atomy uhlíku, a takto připravená sloučenina se popřípadě převede na farmaceuticky vhodnou sůl.

Reakce se provádí uvedením výchozí sloučeniny obecného vzorce IV do styku s amoniakem po dobu 1 až 50 hodin při teplotě 50 až 150 °C v inertním rozpouštědle, například v alkoholu, jako je ethanol, pyridinu, dimethylformamidu nebo vodě, s výhodou v zatavené trubici.

Reakce se provádí v přítomnosti činidla vázajícího kyselinu s použitím amoniaku v ekvivalentním množství nebo mírném přebytku vzhledem k výchozí sloučenině obecného vzorce IV. Vhodně se amoniak užívá v nadbytku, přičemž slouží zároveň jako akceptor kyseliny. Místo amoniaku se může používat sůl, jako octan amonný.

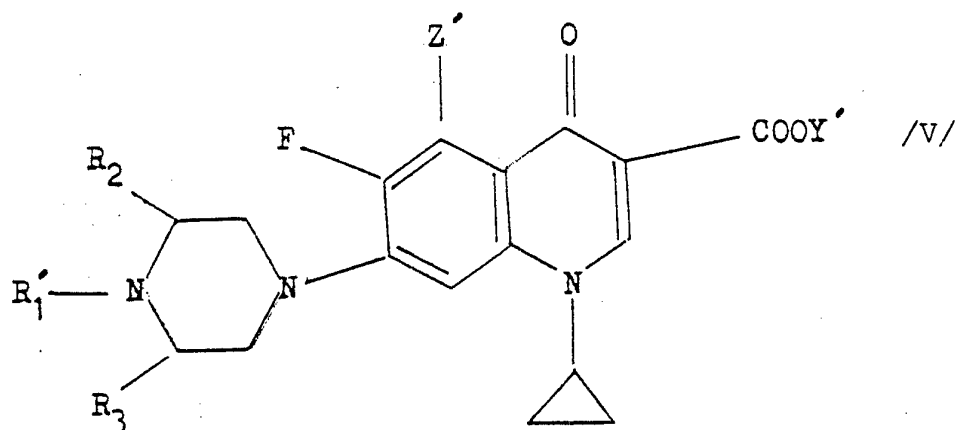
Hydrolýza se provádí stejným způsobem, který je popsán dříve.

Výchozí sloučenina obecného vzorce IV je nová a může se připravit postupem podle reakce A.

C. Odstranění chránicí skupiny

Sloučeninu podle vynálezu lze připravit odstraněním chránicí skupiny například solvolýzou /také hydrolýzou/ nebo redukcí sloučeniny obecného vzorce V popsané dále.

Přesněji, sloučeninu podle vynálezu lze připravit hydrolýzou a/nebo redukcí sloučeniny obecného vzorce V



kde

Z' je aminoskupina, atom halogenu, benzylaminoskupina nebo acylaminoskupina s 1 až 5 atomy uhlíku

R₁ⁱ je atom vodíku, alkylskupina s 1 až 5 atomy uhlíku, benzylskupina, acylskupina s 1 až 5 atomy uhlíku nebo alkoxykarbonylskupina s 1 až 5 atomy uhlíku,

Y' je atom vodíku nebo alkylskupina s 1 až 5 atomy uhlíku a

R₂ a R₃ mají význam uvedený u vzorce I,

s podmínkou, že i/ když Z' je aminoskupina nebo atom halogenu,

potom R₁ⁱ je benzylskupina, acylskupina s 1 až 5 atomy uhlíku nebo alkoxykarbonylskupina s 1 až 5 atomy uhlíku a ii/ když R₁ⁱ je atom

vodíku nebo alkylskupina s 1 až 5 atomy uhlíku, potom Z' je benzylaminoskupina s 1 až 5 atomy uhlíku, potom Z' je benzylaminoskupina nebo acylaminoskupina s 1 až 5 atomy uhlíku, a popřípadě se výsledná sloučenina převede na farmaceuticky vhodnou sůl.

Chránící skupinou může být jakákoliv chránící skupina, která se může odstranit bez porušení struktury sloučenin podle vynálezu. Lze užít skupiny, které se běžně užívají jako chránící skupiny v chemii peptidů, aminocukrů, nukleových kyselin nebo beta-laktamových sloučenin.

Skupiny chránící aminoskupinu lze odštěpit solvolýzou /včetně hydrolýzy/ nebo redukcí v závislosti na vlastnostech chránících skupin.

Specifické příklady chránících skupin, které mohou být odstraněny solvolýzou, zahrnují acylskupiny, jako je formyl, acetyl a trifluoracetyl; substituované nebo nesubstituované alkoxykarbonylskupiny, jako je ethoxykarbonyl, terc.butoxykarbonyl, benzyloxykarbonyl, p-methoxybenzyloxykarbonyl a beta-/p-toluen-sulfonyl/ethoxykarbonyl; tritylovou skupinu, trimethylsilylovou

skupinu, o-nitrofenylsulfonylovou skupinu, difenylfosfinylovou skupinu a tetrahydropyranylovou skupinu.

Reakce se provádí v rozpouštědle při 0 až 150 °C v přítomnosti nebo bez přítomnosti katalyzátoru, jako je kyselina nebo báze.

Příklady kyselin jsou anorganické kyseliny, jako je kyselina chlorovodíková, kyselina bromovodíková, kyselina sírová a kyselina fosforečná; organické kyseliny, jako je kyselina octová, kyselina trifluoroctová, kyselina mravenčí a kyselina toluensulfonová; Lewisovy kyseliny, jako je bromid boritý a chlorid hlinitý. Příklady bází jsou hydroxidy, jako je hydroxid sodný a hydroxid barnatý, uhličitany, jako je uhličitán sodný a uhličitán draselný; alkoxidy alkalických kovů, jako je methoxid sodný a ethoxid sodný; a octan sodný. Jako rozpouštědlo se obvykle používá voda. V závislosti na vlastnostech sloučeniny lze použít jiná rozpouštědla, jako ethanol, dioxan, ethylenglykoldimethylether, benzen nebo kyselina octová nebo směs tohoto rozpouštědla a vody.

Příklady chránících skupin, které mohou být odstraněny redukcí, zahrnují arylsulfonylskupiny, jako je p-toluensulfonyl; methylovou skupinu substituovanou fenylem nebo benzyloxyskupinou, jako je benzyl, trityl nebo benzyloxymethyl; arylmethoxykarbonylskupiny, jako je benzyloxykarbonyl a p-methoxybenzyloxykarbonyl; a p-methoxybenzyloxykarbonyl; a halogenethoxykarbonylové skupiny, jako je beta, beta, beta-trichlorethoxykarbonyl-a beta-jodethoxykarbonylové skupiny.

Při této reakci se používají různé reakční podmínky v závislosti na vlastnostech chránící skupiny, která má být odštěpena. Například se sloučenina uvede ve styk s proudem vodíku v inertním rozpouštědle při 10 až 60 °C v přítomnosti katalyzátoru, jako je platina, paladium nebo Raney-nikl /katalytická redukce/; nebo se sloučenina uvede ve styk s kovovým sodíkem v kapalném amoniaku, obvykle při -50 až -20 °C; nebo se sloučenina uvede ve styk s kovem, jako je zinek v alkoholu, jako je methanol. Příklady rozpouštědel při katalytické redukci zahrnují ethylenglykoldimethylether, dioxan, dimethylformamid, ethanol, ethylacetát a kyselinu octovou.

Výchozí sloučenina vzorce V je nová a lze ji připravit výše popsanými reakcemi A nebo B.

Když je sloučeninou obecného vzorce V ester, převede se současně také na karboxylovou kyselinu hydrolýzou popsanou shora.

Farmaceuticky přijatelné soli sloučenin obecného vzorce I se mohou připravit reakcí sloučenin obecného vzorce I s kyselinami, bázemi nebo solemi kovů. Vhodné kyseliny pro tvorbu soli jsou například kyselina octová, kyselina fosforečná, kyselina octová, kyselina mléčná, kyselina šťavelová, kyselina jantarová, kyselina methansulfonová, kyselina maleinová, kyselina malonová, kyselina glukonová, kyselina asparagová a kyselina glutamová. Vhodné báze nebo soli kovů pro tvorbu soli zahrnují například hydroxidy kovů,

jako je hydroxid sodný a hydroxid draselný, uhličitany kovů, jako je uhličitán sodný a uhličitán draselný, chlorid zinečnatý, síran zinečnatý, dusičnan zinečnatý a dusičnan stříbrný.

Sloučeniny podle vynálezu, připravené jak je uvedeno shora, se izolují a čistí běžným způsobem a v závislosti na podmínkách izolačních a čistících je lze získat ve formě soli nebo ve volné formě. Lze je vzájemně převádět jednu v druhou za vzniku sloučenin podle vynálezu v požadovaných formách.

Stereoisomery sloučenin podle vynálezu se mohou izolovat obvyklými způsoby, jako je frakční krystalizace nebo chromatografie. Je možné připravit sloučeniny podle vynálezu, které mají specifickou konfiguraci, reakcemi popsány dříve, za použití výchozích látek odpovídající konfigurace.

Opticky aktivní isomery sloučenin podle vynálezu se mohou rozdělovat známými způsoby.

Takto získané sloučeniny obecného vzorce I a jejich soli jsou všechny novými sloučeninami, a protože mají velmi vysoký antibakteriální účinek, jsou cenné jako antibakteriální činidla. Sloučeniny obecného vzorce I a jejich soli se mohou užívat nejen jako léčiva pro lidi a zvířata, ale i jako léčiva pro ryby, jako agrochemikálie a prostředky pro konzervování potravin. Sloučeniny vzorce I, kde Y znamená alkylovou skupinu jsou samozřejmě cenné jako výchozí látky pro syntézu sloučenin vzorce I, kde Y znamená atom vodíku.

Jestliže se používají sloučeniny podle vynálezu jako antibakteriální činidla pro lidi, doporučuje se, podávat je v dávce 5 mg až 5 g za den v jedné nebo více dávkách, i když dávka se může měnit v závislosti na věku, tělesné hmotnosti a symptomech pacienta, způsobu podávání atd. Sloučeniny lze podávat orálně nebo parenterálně.

Sloučeniny podle vynálezu se mohou podávat ve formě prášků tak, jak se připraví, ale obvykle se podávají ve formě farmaceutického přípravku spolu s farmaceuticky přijatelnými pomocnými látkami. Specifickými příklady farmaceutických přípravků jsou tablety, roztoky, kapsle, granule, jemné granule, pilulky, prášky, sirupy, injekce a masti. Tyto farmaceutické přípravky se připravují o sobě známými způsoby. Pomocné látky pro orální podávání jsou ty, které se běžně užívají při přípravě farmaceutických přípravků, a které nereagují se sloučeninami podle vynálezu, jako je škrob, mannitol, krystalická celulóza, sodná sůl karboxymethylcelulosy, voda, ethanol atd. Pomocné látky pro injekce jsou také běžně užívané látky při přípravě injekcí, jako je voda izotonický roztok chloridu sodného, roztok glukosy a transfuzní roztok.

Výše uvedené kapalné přípravky a masti se mohou užívat také při lokálním ošetření v otorhinolaryngologii nebo oftalmologii.

Následující příklady blíže objasňují přípravu sloučenin podle vynálezu.

Příklady provedení vynálezu

Srovnávací příklad 1

1-Cyklopropyl-5,6,7-trifluor-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylová kyselina

1/ 38,8g 2,3,4,6-tetrafluorbenzoové kyseliny, což je známá sloučenina, se nechá reagovat s thionylchloridem za vzniku 36 g 2,3,4,6-tetrafluorbenzoylchloridu ve formě oleje, t.v. 87 až 89 °C /4,80 kPa/.

2/ 36 g výsledné sloučeniny se nechá reagovat s diethylmalonátem sodným v bezvodém toluenu za vzniku diethyl-2,3,4,6-tetrafluorbenzoylmalonátu ve formě oleje. Přidá se voda a katalytické množství kyseliny p-toluensulfonové a směs se zahřívá k varu pod zpětným chladičem po dobu 2,5 hodin za vzniku 28,4 g ethyl-2,3,4,6-tetrafluorbenzoylacetátu ve formě oleje, t.v. 103 až 104 °C /400 Pa/.

3/ 28,4 g výsledné sloučeniny se nechá reagovat ethylorthoformiátem a acetanhydridem, čímž se převede na ethyl-3-etoxy-2-/2',3',4',6'-tetrafluorbenzoyl/akrylát a tato sloučenina se potom nechá reagovat s cyklopropylaminem za vzniku 32,8 g ethyl-3-cyklopropylamino-2-/2',3',4',6'-tetrafluorbenzoyl/akrylátu, t.t. 107 až 108 °C.

4/ směs g výsledné sloučeniny, 8,85 g fluoridu draselného a 100 ml dimethylformamidu se míchá 2 hodiny při 150 až 160 °C a potom se nechá chladit při teplotě místnosti. K reakční směsi se přidá 300 ml vody a krystaly se odfiltrují. Ke krystalům se přidá chloroform a vodná vrstva se zalkalizuje nasyceným vodným roztokem uhličitanu sodného. Chloroformová vrstva se oddělí a vysuší bezvodým síranem sodným. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku a odparek se oddělí vyčistí sloupcovou chromatografií za vzniku následujících sloučenin.

Ethyl-1-cyklopropyl-5,6,7-trifluor-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylát /2 g/, t.t. 220 až 221 °C.

Ethyl-1-cyklopropyl-5,7,8-trifluor-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylát /27 g/, t.t. 211 až 212 °C.

5/ Směs 1,54 g ethyl-1-cyklopropyl-5,6,7-trifluor-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylátu, 8 ml ledové kyseliny octové, 6 ml vody a 1 ml koncentrované kyseliny sírové se míchá 1,5 hodiny při 120 °C. Po ochlazení se vysrážené krystaly odfiltrují a promyjí dostatečně vodou a ethanolem za vzniku 1,34 g 1-cyklopropyl-5,6,7-trifluor-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylové kyseliny ve formě bezbarvých jehliček, t.t. 295 až 297 °C /rozklad/.

Srovnávací příklad 2

5-amino-1-cyklopropyl-6,7-difluor-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylová kyselina

1/ směs 2,57 g ethyl-1-cyklopropyl-5,6,7-trifluor-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylátu, 1,8 ml benzylaminu a 180 ml trichlor-

ethyleny se zahřívá 3 hodiny a 40 minut k varu pod zpětným chladičem. K reakční směsi se přidá voda a 10% kyselina chlorovodíková, aby se udržela vodná vrstva kyselá. Trichlorethylenová vrstva se oddělí a vysuší bezvodým síranem sodným. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku a zbytek se oddělí a čistí chromatografií na sloupci silikagelu, získá se 2,78 g ethyl-5-benzyl-amino-1-cyklopropyl-6,7-difluor-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylátu, t.t. 144 až 145 °C.

2/ 2,78 g vzniklé sloučeniny se rozpustí ve 100 ml ledové kyseliny octové a katalyticky se redukuje při 60 °C za použití 0,2 g 5 % paladia na uhlí jako katalyzátoru. Po spotřebování teoretického množství vodíku se katalyzátor odfiltruje a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se překrystaluje z acetonitrilu a získá se 2,1 g ethyl-5-amino-1-cyklopropyl-6,7-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylátu ve formě bezbarvých jehliček, t.t. 240 až 241 °C.

3/ směs 2,09 g vzniklé sloučeniny, 8 ml ledové kyseliny octové, 6 ml vody a 1 ml koncentrované kyseliny sírové se míchá 1,5 hodiny při 110 °C. K reakční směsi se přidá 30 ml vody a vysrážené krystaly se odfiltrují a dostatečně promyjí vodou a ethanolem. Získá se 1,71 g kyseliny 5-amino-1-cyklopropyl-6,7-difluor-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylové ve formě světle žlutých jehliček, t.t. vyšší než 300 °C.

Srovnávací příklad 3

Kyselina 5-amino-1-cyklopropyl-6,7-difluor-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylová

1/ směs 19,4 g 2,3,4,6-tetrafluorbenzoové kyseliny, 200 ml dioxanu a 35,3 ml benzylaminu se zahřívá 3 hodiny k varu pod zpětným chladičem. Reakční směs se za sníženého tlaku zahustí k suchu. Ke zbytku se přidá voda a pH roztoku se upraví na 3 přidávkem kyseliny chlorovodíkové. Roztok se potom extrahuje ethylacetátem. Extrakt se vysuší, zpracuje aktivním uhlím a zahustí. Ke zbytku se přidá ether a n-hexan a krystaly se odfiltrují. Získá se 20,2 g kyseliny 2-benzylamino-3,4,6-trifluorbenzoové, t.t. 140 až 141 °C.

2/ směs 21,7 g výsledné sloučeniny, 16,8 ml acetanhydridu a 200 ml chloroformu se zahřívá 9 hodin k varu pod zpětným chladičem. Reakční směs se extrahuje vodným roztokem hydroxidu sodného o pH 9 až 10. Extrakt se upraví na pH 3 až 4 kyselinou chlorovodíkovou, potom se extrahuje ethylacetátem. Extrakt se vysuší a zahustí za sníženého tlaku. Ke zbytku se přidá isopropylether a vysrážené krystaly se odfiltrují. Získá se 17,6 g 2-/N-acetylbenzyl-amino/-3,4,6-trifluorbenzoové kyseliny, t.t. 150 až 153 °C.

3/ směs 1,6 g získané sloučeniny, 0,99 ml triethylaminu a 10 ml toluenu se ochladí ledem a během 10 minut se přidá na kapkách 3 ml toluenového roztoku 0,62 ml ethylchlorkarbonátu. Směs se míchá 1 hodinu a sraženina se odfiltruje /reakční směs A/. K toluenovému roztoku 1,67 ml diethylmalonátu se přidá 780 mg 92 %

ethoxidu sodného a směs se míchá 1 hodinu při teplotě místnosti. Vytvořený ethanol se odpaří a ke zbytku se při teplotě místnosti přidá po kapkách reakční směs A a směs se míchá 2 hodiny. Reakční směs se extrahuje vodným roztokem hydroxidu sodného a pH 10 až 11. Extrakt se okyselí kyselinou chlorovodíkovou na pH 3 až 4 a potom extrahuje ethylacetátem. Extrakt se vysuší a zahustí k suchu za sníženého tlaku. Zbytek se čistí chromatograficky na silikagelu /eluční činidlo: chloroform/ za vzniku 2,3 g diethyl-3-/acetylbenzylamino/-3,4,6-trifluorbenzoylmalonátu. Přidá se 10 ml vody a 480 mg monohydrátu kyseliny p-toluensulfonové a směs se zahřívá 1 hodinu k varu pod zpětným chladičem. Po ochlazení se směs extrahuje ethylacetátem. Extrakt se vysuší a potom zahustí za sníženého tlaku. Získá se 1,9 g ethyl-2-/N-acetylbenzylamino/-3,4,6-trifluorbenzoylacetátu.

4/ směs 1 g výsledné sloučeniny, 0,6 g acetanhydridu a 0,64 ml ethylorthoformiátu se zahřívá 1,5 hodiny k varu pod zpětným chladičem. Reakční směs se zahustí k suchu za sníženého tlaku. Zbytek se rozpustí v isopropyletheru a za chlazení ledem se přidá 0,2 ml cyklopropylaminu. Reakční směs se míchá 1 hodinu. K reakční směsi se potom přidá 10 ml n-hexanu. Vysrážené krystaly se odfiltrují a získá se 993 mg ethyl-2-/N-acetyl-2'-benzylamino-3',4',6',-trifluorbenzoyl/-3-cyklopropylaminoakrylát, t.t. 119 až 121 °C.

5/ 26,3 g výsledné sloučeniny se rozpustí ve 150 ml tetrahydrofuranu a za chlazení ledem se postupně přidá 7,1 g terc. butoxidu draselného a směs se 30 minut míchá. Směs se dále míchá při teplotě místnosti 1,5 hodiny. Přidá se ledová voda a směs se upraví kyselinou chlorovodíkovou na pH 4 až 5 a extrahuje chloroformem. Extrakt se vysuší a potom zahustí k suchu za sníženého tlaku. Ke zbytku se přidá ether a krystaly se odfiltrují. Získá se 21,4 g ethyl-5-/N-acetylbenzylamino/-1-cyklopropyl-6,7-difluor-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylátu, t.t. 147 až 150 °C.

6/ vzniklá sloučenina /1 g/ se rozpustí v ethanolu a krystalicky se redukuje při 50 až 55 °C za použití paladia na uhlí jako katalyzátoru. Katalyzátor se odfiltruje a filtrát se zahustí za sníženého tlaku k suchu. Získá se ethyl-5-acetylamino-1-cyklopropyl-6,7-difluor-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylát.

7/ k získané sloučenině se přidá 10 ml smíšeného roztoku koncentrované kyseliny sírové, ledové kyseliny octové a vody /1 : 8 : 6/ a směs se zahřívá 2 hodiny k varu pod zpětným chladičem. K reakční směsi se přidá voda a vysrážené krystaly se odfiltrují a promyjí ethanollem. Získá se 0,3 g kyseliny 5-amino-1-cyklopropyl-6,7-difluor-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylové, t.t. více než 300 °C.

Srovnávací příklad 4

Kyselina 5-benzylamino-1-cyklopropyl-6,7-difluor-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylová

20 ml směsi koncentrované kyseliny sírové, ledové kyseliny octové a vody v poměru 1:8:6 se přidá ke 4,4 g ethyl-5-/N-acetyl-

benzylamino/-1-cyklopropyl-6,7-difluor-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylátu a směs se zahřívá k varu pod zpětným chladičem 6 hodin. Po ochlazení se k reakční směsi přidá voda a krystaly se odfiltrují a dostatečně promyjí vodou a ethanolem. Krystaly se překrystalují ze směsi chloroformu a ethanolu a získá se 3,0 g kyseliny 5-benzylamino-1-cyklopropyl-6,7-difluor-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylové, t.t. 214 až 216 °C.

Příklad 1

Kyselina 5-amino-1-cyklopropyl-6-fluor-7-/1-piperaziny/-1-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylová

Směs 0,42 g kyseliny 5-amino-1-cyklopropyl-6,7-difluor-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylové, 0,39 g bezvodého piperazinu a 10 ml pyridinu se zahřívá 2,5 hodiny k varu pod zpětným chladičem. Reakční směs se zahustí za sníženého tlaku k suchu, zbytek se promyje ethanolem a potom se rozpustí ve vodě a 1N vodném roztoku hydroxidu sodného. Roztok se zneutralizuje 10% vodným roztokem kyseliny octové. Vysrážené krystaly se odfiltrují, promyjí vodou a vysuší. Získá se 0,44 g kyseliny 5-amino-1-cyklopropyl-6-fluor-7-/1-piperaziny/-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylové ve formě světle žlutých jehliček, t.t. 214 až 216 °C.

Příklad 2

Kyselina 5-amino-1-cyklopropyl-6-fluor-7-/4-methyl-1-piperaziny/-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylová

Kyselina 5-amino-1-cyklopropyl-6,7-difluor-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylová a 1-methylpiperazin se spolu nechají reagovat v dimethylformamidu /teplota místnosti, 24 hodin/, dioxanu /za refluxu, 5 hodin/, acetonitrilu /50 °C, 1 hodinu/, vodě /60 °C, 1 hodinu/, xylenu /za refluxu, 3 hodiny/ nebo v dimethylsulfoxidu /150 °C, 2 hodiny/ a zpracují se stejným způsobem jako v příkladu 1 za vzniku kyseliny 5-amino-1-cyklopropyl-6-fluor-7-/4-methyl-1-piperaziny/-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylové, t.t. 216 až 218 °C.

Příklad 3

Kyselina 5-amino-1-cyklopropyl-6-fluor-7-/3-methyl-1-piperaziny/-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylová

Směs 1,0 g kyseliny 5-amino-1-cyklopropyl-6,7-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylové, 1,18 g 2-methylpiperazinu a 10 ml pyridinu se zahřívá 3 hodiny k varu pod zpětným chladičem. Reakční směs se zahustí za sníženého tlaku a zbytek se rozpustí ve 28% vodném amoniaku. Roztok se neutralizuje 10% vodným roztokem kyseliny, ochladí se ledem. Krystaly se odfiltrují, rozpustí v 10% vodném roztoku kyseliny octové, zpracují aktivním, pH se upraví na 8 až 9 29% vodným amoniakem a ochladí se ledem. Krystaly se odfiltrují a dostatečně promyjí vodou a ethanolem. Získá se 0,80 g kyseliny 5-amino-1-cyklopropyl-6-fluor-7-/3-methyl-1-piperaziny/-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-

karboxylové, t.t. 181 až 183 °C.

Příklad 4

Kyselina 5-amino-1-cyklopropyl-6-fluor-7-/cis-3,5-dimethyl-1-piperaziny/-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylová a její hydrochlorid

1/ Směs 280 mg kyseliny 5-amino-1-cyklopropyl-6,7-difluor-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylové, 542 mg cis-2,6-dimethylpiperazinu a 10 ml pyridinu se zahřívá k varu pod zpětným chladičem 2,5 hodiny. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Ke zbytku se přidá 1N vodný roztok hydroxidu sodného a nerozpustná látka se odfiltruje. K filtrátu se přidá 10% vodný roztok kyseliny octové, čímž se upraví pH na 8. Roztok se potom extrahuje chloroformem. Chloroformová vrstva se vysuší síranem sodným a zahustí za sníženého tlaku. Ke zbytku se přidá acetonitril a směs se ochladí ledem. Krystaly se odfiltrují a překrystalují z vodného amoniaku. Získá se 250 mg kyseliny 5-amino-1-cyklopropyl-6-fluor-7-/cis-3,5-dimethyl-1-piperaziny/-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylové, t.t. 253 až 254 °C.

2/ Vzniklá sloučenina se rozpustí v 1N vodném roztoku hydroxidu sodného a k roztoku se přidá 10% kyselina chlorovodíková, čímž se roztok okyselí. Vysrážené krystaly se odfiltrují a promyjí dostatečně vodou a ethanolem. Získá se hydrochlorid 5-amino-1-cyklopropyl-6-fluor-7-/cis-3,5-dimethyl-1-piperaziny/-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylové kyseliny, t.t.více než 300 °C.

Příklad 5

Kyselina 5-amino-1-cyklopropyl-6,7-difluor-1,4-oxochinolin-3-karboxylová

1/ Ethyl-5-amino-1-cyklopropyl-6,7-difluor-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylát a cis-2,6-dimethylpiperazin se nechají reagovat stejným způsobem jako 4 za vzniku ethyl-5-amino-1-cyklopropyl-6-fluor-7-/cis-3,5-dimethyl-1-piperaziny/-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylátu. Ten se překrystaluje z ethylacetátu, t.t. 194 až 196 °C.

2/ Ke vzniklé sloučenině se přidá směs koncentrované kyseliny octové, ledové kyseliny octové a vody /1 : 8 : 6/ a směs se zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Reakční směs se zpracuje způsobem jako v příkladu 4 získá se 5-amino-1-cyklopropyl-6-fluor-7-/cis-3,5-dimethyl-1-piperaziny/-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylová kyselina, t.t. 253 až 254 °C.

Srovnávací příklad 5

Chelát 1-cyklopropyl-5,6,7-trifluor-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylové kyseliny s $B/OCOCH_3/2$

Směs 0,41 g kyseliny borité a 5 ml acetanhydridu se zahřívá na 80 °C po dobu 1,5 hodiny a přidá se 1,25 g kyseliny

1-cyklopropyl-5,6,7-trifluor-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylové. Směs se zahřívá 2 hodiny k varu pod zpětným chladičem a odpaří se za sníženého tlaku. Zbytek se překrystaluje ze směsi chloroformu a ethylacetátu. Získá se 1,62 g chelátu 1-cyklopropyl-5,6,7-trifluor-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylové kyseliny s $B/OCOCH_3/2$, t.t. více než 300 °C.

Příklad 6

Kyselina 1-cyklopropyl-5,6-difluor-7-/4-methyl-1-piperaziny/-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylová

Směs 411 mg chelátu 1-cyklopropyl-5,6,7-trifluor-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylové kyseliny s $B/OCOCH_3/2$, 0,11 ml 1-methylpiperazinu, 0,17 ml triethylaminu a 4 ml dimethylformamidu se míchá 2 hodiny při teplotě místnosti a reakční směs se zahustí k suchu za sníženého tlaku. Zbytek se rozpustí ve 2 ml acetonu a přidá se 1,5 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové. Směs se míchá 30 minut při teplotě místnosti. Reakční směs se zahustí k suchu za sníženého tlaku. Zbytek se rozpustí ve vodě, neutralizuje se 1N vodným roztokem hydroxidu sodného a potom se extrahuje chloroformem. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se překrystaluje z ethylacetátu a získá se 320 mg kyseliny 1-cyklopropyl-5,6-difluor-7-/metyl-1-piperaziny/-1,4-dihydro-4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylové, t.t. 253 až 255 °C /rozklad/.

Příklad 7

Kyselina 1-cyklopropyl-5,6-difluor-7-/piperaziny/-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylová

1/ Směs chelátu kyseliny 1-cyklopropyl-5,6,7-trifluor-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylové s $B/OCOCH_3/2$, 1-formylpiperazinu, triethylaminu a ethanolu se míchá 1 hodinu při teplotě místnosti. Reakční směs se zpracuje způsobem podle příkladu 6 a získá se kyselina 1-cyklopropyl-5,6-difluor-7-/4-formyl-1-piperaziny/-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylová, t.t. 297 až 299 °C /rozklad/.

2/ Směs 120 mg vzniklé sloučeniny a 5 ml 20 % kyseliny chlorovodíkové se míchá 1,5 hodiny při 100 až 120 °C. Reakční směs se zahustí za sníženého tlaku k suchu. Zbytek se rozpustí ve vodě a zpracuje se aktivním uhlím. Roztok se zalkalizuje koncentrovaným vodným amoniakem. Vysrážené krystaly se odfiltrují, promyjí vodou a vysuší. Získá se 80 mg kyseliny 1-cyklopropyl-5,6-difluor-7-/piperaziny/-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylové, t.t. více než 300 °C.

Příklad 8

Kyselina 1-cyklopropyl-5,6-difluor-7-/3-methyl-1-piperaziny/-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylová

Směs chelátu kyseliny 1-cyklopropyl-5,6,7-trifluor-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylové s $B/OCOCH_3/2$, 2-methylpiperazinu, triethylaminu a dimethylsulfoxidu se míchá 30 minut při teplotě místnosti. K reakční směsi se přidá voda a vysrážené krystaly se odfiltrují. Přidá se 1N vodný roztok hydroxidu sodného a směs se míchá 10 minut při 80 °C. Reakční směs se neutralizuje kyselinou octovou a vysrážené krystaly se odfiltrují. Získá se kyselina 1-cyklopropyl-5,6-difluor-7-/3-methyl-1-piperazinyl/-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylová.

Příklad 9

Kyselina 1-cyklopropyl-5,6-difluor-7/cis-3,5-dimethyl-1-piperazinyl/-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylová

0,32 g chelátu kyseliny 1-cyklopropyl-5,6,7-trifluor-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylové s $B/OCOCH_3/2$ se rozpustí v 6 ml diethylformamidu. Roztok se míchá za chlazení ledem a přitom se k němu přidá roztok 89 mg cis-2,6-dimethylpiperazinu a 0,13 ml triethylaminu ve 2 ml dimethylformamidu a směs se míchá 30 minut. Směs se potom míchá ještě 40 minut při teplotě místnosti a přidá se 3 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové. Směs se míchá při teplotě místnosti přes noc. Krystaly se odfiltrují a rozpustí v 10% vodném roztoku kyseliny octové. Roztok se upraví na pH 8 1N vodným roztokem hydroxidu sodného. Po ochlazení ledem se krystaly odfiltrují. Krystaly se rozpustí v 1N vodném roztoku hydroxidu sodného. Roztok se upraví na pH 8 10% vodným roztokem kyseliny octové a ochladí se ledem. Krystaly se odfiltrují a promyjí vodou. Získá se 80 mg kyseliny 1-cyklopropyl-5,6-difluor-7-/cis-3,5-dimethyl-1-piperazinyl/-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylové, t.t. 259 až 260 °C.

Příklad 10

Kyselina 1-cyklopropyl-5,6-difluor-7-/cis-3,5-dimethyl-1-piperazinyl/-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylová

1/ Směs kyseliny 5-amino-1-cyklopropyl-6,7-difluor-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylové, 1-acetyl-2-methylpiperazinu a pyridinu se zahřívá 5 hodin k varu pod zpětným chladičem. Reakční směs se zahustí za sníženého tlaku a zbytek se rozpustí ve vodném amoniaku. Roztok se neutralizuje vodným roztokem kyseliny octové a ochladí se ledem. Krystaly se odfiltrují a získá se 7-/4-acetyl-3-methyl-1-piperazinyl/-5-amino-1-cyklopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylová kyselina, překrystaluje se ze směsi ethanolu a chloroformu, t.t. 569 až 271 °C.

2/ Směs vzniklé sloučeniny, 10% vodného roztoku hydroxidu sodného a ethanolu se zahřívá 12 hodin k varu pod zpětným chladičem. Reakční směs se zneutralizuje vodným roztokem kyseliny octové. Vysrážené krystaly se odfiltrují a získá se 5-amino-1-cyklopropyl-6-fluor-7-/3-methyl-1-piperazinyl/-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylová kyselina, t.t. 181 až 183 °C.

Příklad 12

Kyselina 5-amino-1-cyklopropyl-6-fluor-7-/3-methyl-1-piperazinyl/-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylová

1/ Směs 3,0 g 5-benzylamino-1-cyklopropyl-6,7-difluor-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylové kyseliny, 2,5 g 2-methylpiperazinu a 30 ml pyridinu se zahřívá 5 hodin k varu pod zpětným chladičem. Reakční směs se zahustí za sníženého tlaku. Ke zbytku se přidá voda a roztok se okyselí kyselinou octovou a zpracuje se aktivním uhlím, potom se zneutralizuje vodným amoniakem. Vysrážené krystaly se odfiltrují a získá se 2,9 g 5-benzylamino-1-cyklopropyl-6-fluor-7-/3-methyl-1-piperazinyl/-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylové kyseliny, t.t. 129 až 130 °C.

2/ Vzniklá sloučenina se rozpustí ve směsi kyseliny octové a ethanolu a katalyticky se redukuje za použití 5 % paladia na uhlí jako katalyzátoru. Katalyzátor se odfiltruje a filtrát se zahustí za sníženého tlaku. Ke zbytku se přidá voda a pH roztoku se upraví na 8 vodným amoniakem. Vysrážené krystaly se odfiltrují a získá se 5-amino-1-cyklopropyl-6-fluor-7-/3-methyl-1-piperazinyl/-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylová kyselina, t.t. 181 až 183 °C.

Příklad 13

Kyselina 5-amino-1-cyklopropyl-6-fluor-7-/3-methyl-1-piperazinyl/-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylová

1/ Směs 5-benzylamino-1-cyklopropyl-6,7-difluor-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylové kyseliny, 1-acetyl-2-methylpiperazinu a pyridinu se zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Reakční směs se zahustí za sníženého tlaku, přidá se voda ke zbytku. Směs se extrahuje chloroformem. Extrakt se vysuší a chloroform se odpaří. Ke zbytku se přidá ethanol a krystaly se odfiltrují. Získá se 7-/4-acetyl-3-methyl-1-piperazinyl/-5-benzylamino-1-cyklopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylová kyselina. Ta se překrystaluje ze směsi ethanolu a diisopropyletheru. T.t. 235 až 236 °C.

2/ Vzniklá sloučenina se katalyticky redukuje jako v příkladu 12 a potom hydrolyzuje jako v příkladu 11/2/. Získá se 5-amino-1-cyklopropyl-6-fluor-7-/3-methyl-1-piperazinyl/-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylová kyselina, t.t. 181 až 183 °C.

Příklad 14

Kyselina 5-amino-1-cyklopropyl-6-fluor-7-/cis-3,5-dimethyl-1-piperazinyl/-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylová

1/ Nechá se reagovat 5-benzylamino-1-cyklopropyl-6,7-difluor-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylová kyselina a cis-2,6-dimethylpiperazin a zpracují se stejně jako v příkladu 12/1/. Získá se 5-benzylamino-1-cyklopropyl-6-fluor-7-/cis-3,5-dimethyl-1-piperazinyl/-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylová kyselina.

2/ Vzniklá sloučenina se katalyticky redukuje stejným způsobem jako v příkladu 12/2/. Získá se 5-amino-1-cyklopropyl-6-fluor-7/-cis-3,5-dimethyl-1-piperaziny/-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylová kyselina, t.t. 253 až 254 °C.

Příklad 15

Kyselina 5-amino-1-cyklopropyl-6-fluor-7/-cis-3,5-dimethyl-1-piperaziny/-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylová

1/ Ethyl-5-benzylamino-1-cyklopropyl-6,7-difluor-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylát a cis-2,6-dimethylpiperazin se nechají reagovat stejným způsobem jako v příkladu 12/1/ a reakční směs zpracuje obvyklým způsobem. Získá se ethyl-5-benzylamino-1-cyklopropyl-6-fluor-7/-cis-3,5-dimethyl-1-piperaziny/-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylát.

2/ Vzniklá sloučenina se katalyticky redukuje stejným způsobem jako v příkladu 12/2/ a potom se hydrolyzuje zahříváním k varu pod zpětným chladičem s roztokem koncentrované kyseliny sírové, ledové kyseliny octové a vody /1 : 8 : 6/. Získá se 5-amino-1-cyklopropyl-6-fluor-7/-cis-3,5-dimethyl-1-piperaziny/-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylová kyselina, t.t. 253 až 254 °C.

Příklad 16

Kyselina 5-amino-1-cyklopropyl-6-fluor-7-/4-methyl-1-piperaziny/-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylová

1/ Ethyl-5-acetylamino-1-cyklopropyl-6,7-difluor-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylát a 1-methylpiperazin se nechají reagovat stejným způsobem jako v příkladu 12/1/. Získá se ethyl-5-acetylamino-1-cyklopropyl-6-fluor-7-/4-methyl-1-piperaziny/-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylát.

2/ Vzniklá sloučenina se hydrolyzuje stejným způsobem jako v příkladu 11/2. Získá se 5-amino-1-cyklopropyl-6-fluor-7-/4-methyl-1-piperaziny/-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylová kyselina, t.t. 216 až 218 °C.

Příklad 17

Kyselina 5-amino-1-cyklopropyl-6-fluor-7-/3-methyl-1-piperaziny/-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylová

1/ 5-benzylamino-1-cyklopropyl-6,7-difluor-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylová kyselina a 1-benzyl-2-methylpiperazin se nechají reagovat stejným způsobem jako v příkladu 12/1. Získá se 5-benzylamino-7-/4-benzyl-3-methyl-1-piperaziny/-1-cyklopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylová kyselina.

2/ Vzniklá sloučenina se katalyticky redukuje stejným způsobem jako v příkladu 12/2. Získá se 5-amino-1-cyklopropyl-6-fluor-7-/3-methyl-1-piperaziny/-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylová kyselina, t.t. 181 až 183 °C.

Příklad 18

Kyselina 1-cyklopropyl-5,6-difluor-7-/1-piperaziny/-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylová

1/ 1-cyklopropyl-5,6,7-trifluor-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylová kyselina a 1-ethoxykarbonylpiperazin se nechají reagovat stejným způsobem jako v příkladu 12/1 a zpracují se obvyklým způsobem. Získá se 1-cyklopropyl-7-/4-ethoxykarbonyl-1-piperaziny/-5,6-difluor-4-oxochinolin-3-karboxylová kyselina.

2/ Vzniklá sloučenina se hydrolyzuje stejným způsobem jako v příkladu 11/2. Získá se 1-cyklopropyl-5,6-difluor-7-/1-piperaziny/-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylová kyselina, t.t.

více než 300 °C.

Příklad 19

Kyselina 1-cyklopropyl-5,6-difluor-7-/1-piperaziny/-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylová

1/ Chelát 1-cyklopropyl-5,6,7-trifluor-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylové kyseliny s $B/OCOCH_3/2$ a 1-benzylpiperazin se nechají reagovat stejným způsobem jako v příkladu 7/1/. Získá se 7-/4-benzyl-1-piperaziny/-1-cyklopropyl-5,6-difluor-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylová kyselina.

2/ Vzniklá sloučenina se katalyticky redukuje stejným způsobem jako v příkladu 12/2/. Získá se 1-cyklopropyl-5,6-difluor-7-/1-piperaziny/-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylová kyselina t.t.více než 300 °C.

Příklad 20

Kyselina 1-cyklopropyl-5,6-difluor-7-/3-methyl-1-piperaziny/-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylová

1/ Chelát 1-cyklopropyl-5,6,7-trifluor-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylové kyseliny s $B/OCOCH_3/2$ a 1-acetyl-2-methylpiperazin se nechají reagovat stejným způsobem jako v příkladu 7/1/. Získá se 7-/4-acetyl-3-methyl-1-piperaziny/-1-cyklopropyl-5,6-difluor-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylová.

2/ Vzniklá sloučenina se hydrolyzuje stejným způsobem jako v příkladu 11/2/. Získá se 1-cyklopropyl-5,6-difluor-7-/3-methyl-1-piperaziny/-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylová kyselina.

Příklad 21

Kyselina 5-amino-1-cyklopropyl-6-fluor-7-/1-piperaziny/-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylová

1-cyklopropyl-5,6-difluor-7-/1-piperaziny/-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylová kyselina a 28% vodný amoniak se zahřívají na 100 °C po dobu 48 hodin v zatavené trubici. Reakční

směs se zahustí k suchu za sníženého tlaku. Zbytek se rozpustí v 1N vodném roztoku hydroxidu sodného a zneutralizuje se 10% vodným roztokem kyseliny octové. Vysrážené krystaly se odfiltrují a získá se 5-amino-1-cyklopropyl-6-fluor-7-/1-piperazinyl/-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylová kyselina, t.t. 214 až 216 °C.

Příklad 22

Kyselina 5-amino-1-cyklopropyl-6-fluor-7-/methyl-1-piperazinyl/-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylová

1-cyklopropyl-5,6-difluor-7-/4-methyl-1-piperazinyl/-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylová kyselina se v zatavené trubici aminuje amoniakem a ethanolem jako v příkladu 21 a získá se 5-amino-1-cyklopropyl-6-fluor-7-/4-methyl-1-piperazinyl/-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylová kyselina, t.t. 216 až 218 °C.

Příklad 23

Kyselina 5-amino-1-cyklopropyl-6-fluor-7-/3-methyl-1-piperazinyl/-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylová

1-cyklopropyl-5,6-difluor-7-/3-methyl-1-piperazinyl/-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylová kyselina se v zatavené trubici aminuje amoniakem a dimethylformamidem jako v příkladu 21. Získá se 5-amino-1-cyklopropyl-6-fluor-7-/3-methyl-1-piperazinyl/-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylová kyselina, t.t. 181 až 183 °C.

Příklad 24

Kyselina 5-amino-1-cyklopropyl-6-fluor-7-/cis-3,5-dimethyl-1-piperazinyl/-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylová

1-cyklopropyl-5,6-difluor-7-/cis-3,5-dimethyl-1-piperazinyl/-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylová kyselina a 28% vodný amoniak se v zatavené trubici zahřívají na 100 °C 48 hodin. Reakční směs se zahustí za sníženého tlaku. Ke zbytku se přidá 1N vodný roztok hydroxidu sodného a nerozpuštěná látka se odfiltruje. K filtrátu se přidá 10% vodný roztok kyseliny octové, čímž se upraví pH na 8 a roztok se potom extrahuje chloroformem. Extrakt se vysuší a zahustí. Ke zbytku se přidá acetonitril a směs se ochladí ledem. Krystaly se odfiltrují a překrystalují z vodného amoniaku. Získá se 5-amino-1-cyklopropyl-6-fluor-7-cis-3,5-dimethyl-1-piperazinyl/-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylová kyselina, t.t. 253 až 254 °C.

Příklad 25

Kyselina 5-amino-1-cyklopropyl-6-fluor-7-/piperazinyl/-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylová

1/ 1-cyklopropyl-7-/4-ethoxykarbonyl-1-piperazinyl/-5,6-difluor-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylová kyselina a amoniak se nechají reagovat stejným způsobem jako v příkladu. Získá se

5-amino-1-cyklopropyl-7-/4-ethoxykarbonyl-1-piperaziny/-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylová kyselina.

2/ Výsledná sloučenina se hydrolyzuje stejným způsobem jako v příkladu 11/2/. Získá se 5-amino-1-cyklopropyl-6-fluor-7-/1-piperaziny/-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylová kyselina, t.t. 214 až 216 °C.

Příklad 26

Kyselina 5-amino-1-cyklopropyl-6-fluor-7-/3-methyl-1-piperaziny/-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylová

1/ 7-/4-Acetyl-3-methyl-1-piperaziny/-1-cyklopropyl-5,6-difluor 1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylová kyselina a amoniak se nechají reagovat stejným způsobem jako v příkladu 24. Získá se 7-/acetyl-3-methyl-1-piperaziny/-5-amino-1-cyklopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylová kyselina, která se překrystaluje ze směsi ethanolu a chloroformu, t.t. 269 až 271 °C.

2/ Směs vzniklé sloučeniny, 10% vodného roztoku hydroxidu sodného a ethanolu se zahřívá 12 hodin k varu pod zpětným chladičem. Reakční směs se zneutralizuje vodným roztokem kyseliny octové. Vysrážené krystaly se odfiltrují a získá se 5-amino-1-cyklopropyl-6-fluor-7-/3-methyl-1-piperaziny/-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylová kyselina, t.t. 181 až 183 °C.

Chemotherapeutické účinky a některé další vlastnosti sloučenin podle vynálezu jsou ukázány v příkladech 27 až 33, uvedenými dále. Testovány byly tyto sloučeniny:

sloučenina 1: 5-amino-1-cyklopropyl-6-fluor-7-/1-piperaziny/-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylová kyselina

sloučenina 2: 5-amino-1-cyklopropyl-6-fluor-7-/cis-3,5-dimethyl-1-piperaziny/-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylová kyselina

sloučenina A: 1-cyklopropyl-6-fluor-7-/1-piperaziny/-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylová kyselina ve formě hydrochloridu /ciprofloxacin/

sloučenina B: 5-amino-1-cyklopropyl-6,8-difluor-7-/piperaziny/-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylová kyselina.

Příklad 27

Antibakteriální účinek in vitro je uveden v tabulce 1. Číslo v tabulce udává minimální inhibiční koncentrace /MIC/ /μg/ml/, vypočtené pro volnou bázi. Minimální inhibiční koncentrace se stanoví dvojnásobnou zředovací agarovou metodou, doporučenou japonskou chemotherapeutickou společností /Chemotherapy, 29 /1/, 76 /1981//, za použití Muller-Hintonova agaru. Jedno očko kultury

testovaného organismu, vypěstovaného organismu, přes noc v Muller-Hintonově živné půdě, se naočkuje do 10 ml vrstvy agaru v Petriho miskách, obsahující léčivo. Bakteriální inokulum obsahuje přibližně 10^6 jednotek tvořících kolonie. Bakteriální růst byl pozorován po 20 hodinové inkubaci 37 °C. MIC je definována jako nejnižší koncentrace léčiva, která zabrání viditelnému růstu bakterií.

Tabulka 1

Antibakteriální účinek in vitro

sloučeniny	1	2	A	B
kmeny				
S.aureus 209 JC-1	0,025	0,1	0,1	0,05
S.aureus Terajima	0,05	0,05	0,1	0,025
S.aureus č. 80	0,05	0,025	0,39	0,05
S. epidermidis č. 8	0,025	0,1	0,1	0,05
S. pyogenes Cook	0,2	0,39	0,2	0,2
E. coli NIHJ JC-2	0,0063	0,025	0,0063	0,0063
E. coli P-5101	0,0063	0,025	0,0063	0,0063
S. mercescens IFO 3736	0,1	0,78	0,05	0,1
P. aeruginosa 12	0,05	0,39	0,1	0,1
Flavobacterium sp P-7201	0,1	0,1	0,39	0,1

Příklad 28

Účinnost in vivo proti systematickým infekcím u myší je ukázána v tabulce 2.

Každá sloučenina byla suspendována v 0,4 % karboxymethylcelulose. Každá ze suspenzí byla perorálně podána myším infikovaným každým z testovaných organismů za podmínek uvedených dále a střední účinná dávka /ED₅₀/ byla vypočtena probitovou analýzou. Čísla v tabulce udávají hodnoty ED₅₀ /mg/kg/, přepočtené pro volnou bázi.

Experimentální podmínky:

myši: samci myši /Std-ddY/ o hmotnosti okolo 20 g

infekce: Staphylococcus aureus 50774

myš se intravenosně infikuje 5×10^8 buňkami suspendovanými v solném roztoku

Streptococcus pneumoniae 1 Neufeld

myš se intraperitoneálně infikuje 3×10^3 buňkami suspendovanými v infusním bujónu z mozku a srdce

Streptococcus pyogenes A65

myš se intraperitoneálně infikuje 3×10^7 buňkami suspendovanými v infusním bujónu z mozku a srdce

Pseudomonas aeruginosa 12 asi

myš se intraperitoneálně infikuje 5×10^3 buňkami suspendovanými v tryptoso-jovém bujónu se 4% mucinem

léčení: čtyřikrát, a to bezprostředně, 6, 24 a 30 hodin po infekci pro *Streptococcus pneumoniae* 1; dvakrát, a to bezprostředně a 6 hodin po infekci pro ostatní organismy

pozorování: 14 dní pro *Staphylococcus aureus* 50774 a *Streptococcus pneumoniae* 1 Neufeld, 7 dní pro ostatní organismy

Tabulka 2

Účinnost in vivo proti systemickým infekcím u myší

organismus \ sloučenina	2	A	B
<i>S. aureus</i> 50774	1,41	8,24	-
<i>S. pyogenes</i> A65	11,6	23,9	> 50
<i>S. pneumoniae</i> 1 Neufeld	10,2	31,3	20,8
<i>P. aeruginosa</i> 12	1,98	2,78	-

Příklad 29

Antimykoplasmatická účinnost je uvedena v tabulce 3. Číslo v tabulce udává minimální inhibiční koncentraci /MIC/, / $\mu\text{g/ml}$ /, vypočtenou pro volnou bázi.

Minimální inhibiční koncentrace /MIC/ se stanoví dvojnásobnou zředovací agarovou metodou. Použitými médii byla Chanockova živná půda a agar /PPLD bujón a agar /Difco/ doplněné 20% koňským sérem a 10% čerstvým extraktem z kvasnic/ Dvou- až tří-denní vypěstovaná kultura organismu se zředí Chanockovou živnou

půdou na hustotu buněk asi 10^6 buněk/ml. Jedno očko /asi 1 mikrometr/ zředěného organismu se umístí na 10 ml Chanockova agaru obsahujícího léčivo v Petriho miskách za použití vícenásobného inokulátoru /Cathra International/. Petriho misky se inkubují při 37 °C 7 dní pro *Mycoplasma pneumoniae* a 2 dny pro ostatní *Mycoplasma* spp. Inkubace se provádí anaerobně za použití Gaspakova anaerobního systému /BBL/ pro *M. buccale*, *M. fermentans*, *M. orale* a *M. salivarium*, aerobně pro ostatní *Mycoplasma* spp. MIC se definuje jako nejnižší koncentrace sloučeniny, při které není zajištěn žádný růst organismu.

Tabulka 3

Antimykoplasmatická účinnost

sloučenina organismus	1	2	A
<i>M. pneumoniae</i> Mac	0,1	0,1	0,78
<i>A. laidlawii</i> PG-8	0,1	0,05	0,39
<i>M. arginini</i> G-230	0,1	0,05	0,39
<i>M. buccale</i> CH-20249	0,1	0,05	0,39
<i>M. fermentans</i> PG-18	0,1	0,025	0,2
<i>M. hominis</i> PG-21	0,39	0,1	1,56
<i>M. orale</i> CH-19299	0,39	0,39	1,56
<i>M. salivarium</i> PG-20	1,56	0,39	3,13
<i>M. hyorhinae</i> BST-7	0,1	0,05	0,39

Příklad 30

Účinnost proti *Chlamydia* je uvedena v tabulce 4. Čísla v tabulce udávají minimální inhibiční koncentraci /MIC/, / $\mu\text{g/ml}$ / vypočtenou pro volnou bázi.

Minimální inhibiční koncentrace /MIC/ se stanoví následovně. McCoyovy buňky se čerstvě kultivují v Eagleově minimálním základním médiu /EMEM/ /tekuté/, doplněném 4% fetálním hovězím sérem a 0,03% L-glutaminem. Buňky se trypsinují a suspendují ve stejném kultivačním médiu při koncentraci 1 až 2×10^5 buněk/ml. 1 ml buněčné suspenze se napipetuje do plastické zkuševky s plochým dnem/ 14 mm v průměru /, obsahující snímatelný kryt / 12 mm v průměru/. Zkuševky se inkubují ve vzduchu s 5% CO_2 20 hodin při 36 °C. Do každé zkuševky se přidá 0,5 ml suspenze *Chlamydiae* /asi 1 až 4×10^3 jednotek tvořených inklusními

tělíska/ a zkušavky se potom centrifugují při 1 500 g 60 minut. Zkušavky se inkubují 1 hodinu při 36 °C. Médium se vymění za 1 ml EMEM doplněné 8 % fetálního hovězího séra, 0,03 % L-glutaminu, 1 µg-/mk cykloheximidu a 0,5 % glukosy a obsahujícího různé koncentrace léčiv. Po delší inkubaci při 36 °C po dobu 40 až 48 hodin se buňky na krycích sklíčkách obarví Giemsovým roztokem. Inkluzní tělíska v buňkách na krycích sklíčkách se pozorují pod mikroskopem při zvětšení 200 až 400. MIC se definuje jako nejnižší koncentrace léčiva, kdy nejsou na krytu v žádných buňkách pozorována inkluzní tělíska.

Tabulka 4

Účinnost proti Chlamydia

sloučenina	1	2	A
organismus			
C. trachomatis G/ur 931	0,25	0,063	1
C. trachomatis G/ur 1317	0,25	0,063	2
C. trachomatis G/ur 1467	0,25	0,063	1
C. trachomatis G/ur 1483	0,25	0,063	1

Příklad 31

Akutní toxicita

Suspenze obsahující každou ze sloučenin podle vynálezu v různých koncentracích se orálně podává samcům myši /ddY/ v dávce 0,1 ml na 10 g tělesné hmotnosti. Počet poštěných myši se počítá po 7 dnech a hodnota střední letální dávky /LD₅₀, mg/kg/ se vypočítá podle Behrens-Kaerberovy metody. Výsledky jsou uvedeny v tabulce 5.

Tabulka 5

Akutní orální toxicita u myši

sloučenina	LD ₅₀ /mg/kg/
1	>2 000
2	>2 000

Příklad 32

Stabilita vodného roztoku vůči světlu je uvedena v tabulce 6.

Každá ze sloučenin se rozpustí v 0,1N kyselině chlorovodíkové, čímž se získá kyselý roztok / 0,3 mg/ml pro sloučeninu 2, 0,5 mg/ml pro ostatní sloučeniny/, nebo v 0,1N vodném roztoku hydroxidu sodného, čímž se získá alkalický roztok / 0,5 mg/ml pro všechny sloučeniny/. Roztok v 10 ml bezbarvé lahvičce se při 20 °C vystaví světlu fluorescenční lampy / 6 000 luxů/ po dobu 100 hodin. Množství sloučeniny v roztoku na začátku a po 100 hodinách se stanoví vysokorozlišovací kapalinovou chromatografií. Čísla v tabulce udávají zbylá procenta %/ po 100 hodinách.

Tabulka 6

Stabilita vodných roztoků vůči světlu

sloučenina	1	2	B
vzorek			
kyselý roztok	92,7	90,3	57,0
alkalický roztok	88,2	87,6	32,5

Příklad 33

Suspenze obsahující každou ze sloučenin se orálně podává myším v dávce 5 mg/kg. Během 24 hodin po podání se sbírá moč. Hladiny sloučenin v moči se stanoví metodou "thin-layer cup-plated" za použití *Escherichia coli* Kp jako indikátorového organismu.

Tabulka 7

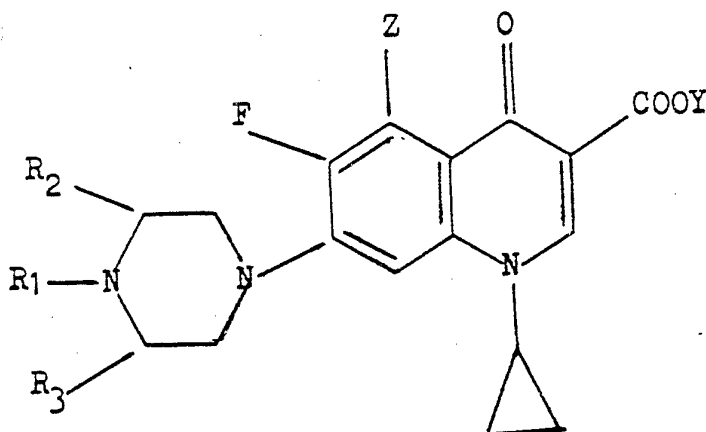
Vylučování močí u myší

sloučeniny	2	C
vylučování močí po dobu 24 %/	8,33	4,51

sloučenina C: 5-amino-1-cyklopropyl-6,8-difluor-7-/3,5-dimethyl-1-piperaziny/-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylová kyselina

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Deriváty chinolinu obecného vzorce I



kde

Z je aminoskupina, atom halogenu, acylaminoskupina s 1 až 5 atomy uhlíku nebo benzylaminoskupina,

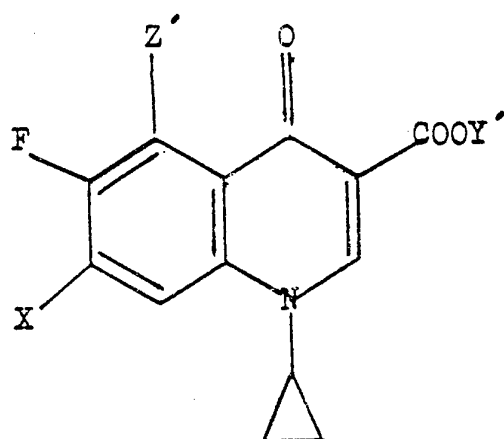
R₁ je atom vodíku, alkylskupina s 1 až 5 atomy uhlíku, acylskupina s 1 až 5 atomy uhlíku, alkoxyskupina s 1 až 5 atomy uhlíku nebo benzylskupina,

R₂ a R₃ jsou stejné nebo různé a každý znamená atom vodíku nebo alkylskupinu s 1 až 5 atomy uhlíku a

Y je atom vodíku, alkylskupina s 1 až 5 atomy uhlíku, di/acyl-oxy/borylskupina, kde acyl obsahuje 1 až 5 atomů uhlíku, nebo difluorborylskupina, nebo jejich farmaceuticky vhodné soli.

2. Sloučenina podle bodu 1, kde Z je aminoskupina a R₁, R₂, R₃ a Y mají význam definovaný v nároku 1.
3. Sloučenina podle bodu 1, kde Z je atom halogenu a R₁, R₂, R₃ a Y mají význam definovaný v nároku 1.
4. 5-Amino-1-cyklopropyl-6-fluor-7-/3,5-dimethyl-1-piperaziny/-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylová kyselina a její farmaceuticky vhodná kyselá adiční sůl.
5. 5-Amino-1-cyklopropyl-6-fluor-7-/3-methyl-1-piperaziny/-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylová kyselina a její farmaceuticky vhodná kyselá adiční sůl.
6. 5-Amino-1-cyklopropyl-6-fluor-7-/1-piperaziny/-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylová kyselina a její farmaceuticky vhodná kyselá adiční sůl.

7. 1-Cyklopropyl-5,6-difluor-7-/3,5-dimethyl-1-piperazinyl/-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylová kyselina a její farmaceuticky vhodná kyselá adiční sůl.
8. 1-Cyklopropyl-5,6-difluor-7-/3-methyl-1-piperazinyl/-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylová kyselina a její farmaceuticky vhodná kyselá adiční sůl.
9. Způsob přípravy derivátu chinolinu obecného I podle bodu 1, kde Z, R₁, R₂, R₃ a Y mají význam uvedený v nároku 1 nebo jeho farmaceuticky vhodné soli, vyznačující se tím, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce II



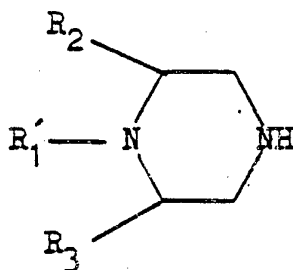
/II/

kde

X je atom halogenu,

Z' je aminoskupina, atom halogenu, acylaminoskupina s 1 až 5 atomy uhlíku nebo benzylaminoskupina a

Y' je atom vodíku, alkylskupina s 1 až 5 atomy uhlíku, di/acyloxy/borylskupina, ve které acyl obsahuje 1 až 5 atomů uhlíku nebo difluorborylskupina s derivátem piperazinu obecného vzorce III



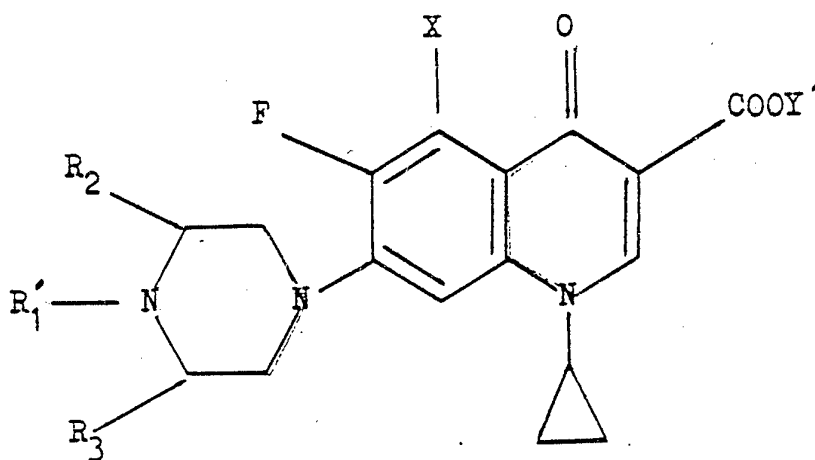
/III/

kde

R₁' je atom vodíku, alkylskupina s 1 až 5 atomy uhlíku, acylskupina s 1 až 5 atomy uhlíku, alkoxykarbonylskupina s 1 až 5 atomy uhlíku nebo benzylskupina aR₂ a R₃ mají význam uvedený dříve a

je-li to žádoucí, hydrolyzuje se získaná sloučenina, kde Y' je alkylskupina s 1 až 5 atomy uhlíku, di/acyloxy/borylskupina, ve které acyl obsahuje 1 až 5 atomů uhlíku, nebo difluoroborylskupina a popřípadě se převede takto připravená sloučenina na farmaceuticky vhodnou sůl.

10. Způsob přípravy derivátu chinolinu obecného vzorce I podle bodu 1, kde Z je aminoskupina, R_1 , R_2 a R_3 mají význam uvedený v nároku 1 a Y je atom vodíku nebo alkylskupina s 1 až 5 atomy uhlíku, nebo jeho farmaceuticky vhodné soli, vyznačující se tím, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce IV



/ IV /

kde

X je atom fluoru,

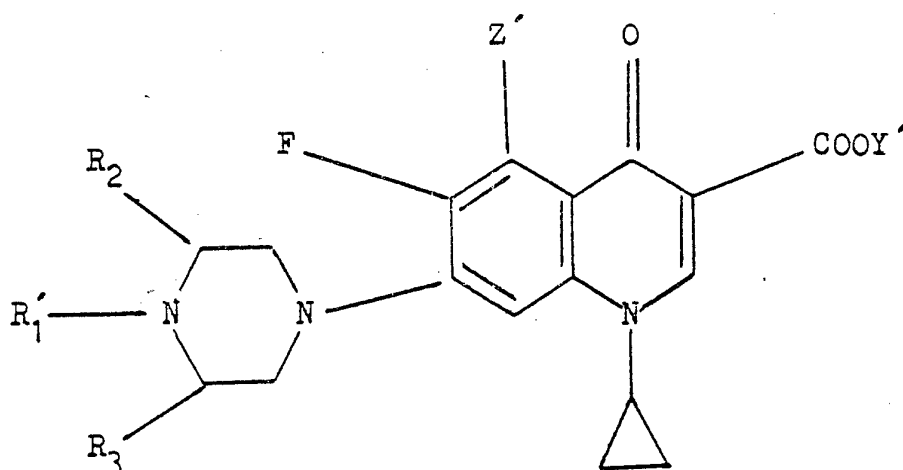
R_1 je atom vodíku, alkylskupina s 1 až 5 atomy uhlíku, acylskupina s 1 až 5 atomy uhlíku, alkoxykarbonylskupina s 1 až 5 atomy uhlíku nebo benzylskupina,

Y' je atom vodíku nebo alkylskupina s 1 až 5 atomy uhlíku a

R_2 a R_3 mají shora uvedený význam

s amoniakem a je-li to žádoucí, hydrolyzuje se získaná sloučenina, kde Y' je alkylskupina s 1 až 5 atomy uhlíku, a popřípadě se takto připravená sloučenina převede na farmaceuticky vhodnou sůl.

11. Způsob přípravy derivátu chinolinu obecného vzorce I podle bodu 1, kde Z je aminoskupina nebo atom halogenu, R_1 , R_2 a R_3 jsou stejné nebo různé a každý znamená atom vodíku nebo alkylskupinu s 1 až 5 atomy uhlíku a Y je atom vodíku nebo alkylskupina s 1 až 5 atomy uhlíku, nebo jeho farmaceuticky vhodné soli, vyznačující se tím, že se hydrolyzuje a/nebo redukuje sloučenina obecného vzorce V



kde

Z' je aminoskupina, atom halogenu, benzylaminoskupina nebo acylaminoskupina s 1 až 5 atomy uhlíku,

R₁' je atom vodíku, alkylskupina s 1 až 5 atomy uhlíku, benzylskupina, acylskupina s 1 až 5 atomy uhlíku nebo alkoxykarbonylskupina s 1 až 5 atomy uhlíku,

Y' je atom vodíku nebo alkylskupina s 1 až 5 atomy uhlíku a

R₂ a R₃ mají shora uvedený význam s tím, že i/ když Z' je aminoskupina nebo atom halogenu, pak R₁' je benzylová skupina, acylová skupina s 1 až 5 atomy uhlíku nebo alkoxykarbonylová skupina s 1 až 5 atomy uhlíku a ii/ když R₁' je atom vodíku nebo alkylová skupina s 1 až 5 atomy uhlíku, potom Z' je benzylaminoskupina nebo acylaminoskupina s 1 až 5 atomy uhlíku, a popřípadě se získaná sloučenina převede na farmaceuticky vhodnou sůl.

12. Antibakteriální prostředek, vyznačující se tím, že jako účinnou složku obsahuje sloučeninu podle nároku 1 spolu s farmaceuticky vhodným nosičem.

Konec dokumentu
