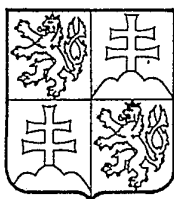


ČESKÁ A SLOVENSKÁ
FEDERATIVNÍ
REPUBLIKA
(19)



FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

273 048

(21) PV 5353-89.D
(22) Přihlášeno 19 09 89

(40) Zveřejněno 13 06 90
(45) Vydáno 20 12 91

(11)

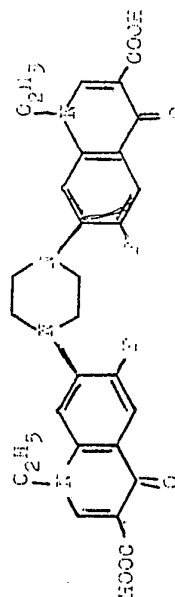
(13) B1

(51) Int. Cl.⁵
C 07 D 403/14

(75) Autor vynálezu NOVÁČEK LIBOR RNDr. PhMr. CSc., BRNO,
SLANINA PAVEL RNDr., LELEKOVICE,
HAKLOVÁ JANA RNDr., BRNO

(54)

(57) Řešení se týká derivátu bis-4-chinol-6-fluor-3-karboxylové kyseliny vzorce I. Sloučenina se připravuje z 1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazinyl)-3-chinolinkarboxylové kyseliny, která se kondenzuje s 1-ethyl-7-chlor-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylovou kyselinou v molárním poměru 1 : 1 až 1 : 5 v prostředí výševroucího rozpouštědla. Reakce probíhá při teplotě 120 až 240 °C za přítomnosti báze a za horka se izoluje z reakční směsi uvedený derivát. Sloučenina má antibakteriální účinek na grampozitivní a gramnegativní bakterie a je použitelná v medicíně.

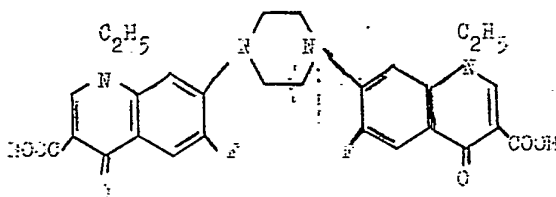


Vynález se týká derivátu bis 4-chinolon-6-fluor-3-karboxylové kyseliny, v němž dvě molekuly jsou spojeny v poloze 7 piperazinem a který má antibakteriální účinek.

Deriváty 4-chinolon-2-karboxylových kyselin se používají v lékařství jako antibakteriální sloučeniny. Jejich účinek je založen na zásahu do syntézy deoxyribonukleové kyseliny tím způsobem, že inhibují DNK-gyrázu, která je odpovědná za tvorbu superstruktury chromozomů.

Jednou z velmi účinných sloučenin této struktury je norfloxacin, 1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazinyl)-3-chinolinkarboxylová kyselina, který vzhledem k rychlé resorpci se používá především při léčení infekcí urogenitálního traktu.

Podstatou vynálezu je nový derivát 4-chinolon-6-fluor-3-karboxylové kyseliny vzorce I



Vynález se dále týká způsobu přípravy sloučeniny vzorce I, jehož podstata spočívá v tom, že na 1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazinyl)-3-chinolinkarboxylovou kyselinu se působí 1-ethyl-7-chlor-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylovou kyselinou v prostředí výševroucího rozpouštědla, s výhodou dimethylformamidu nebo difenyletheru, při teplotách 90 až 240 °C. Reakce se katalyzuje bázičnými sloučeninami, s výhodou triethylaminem. Při reakci se používá molární poměr obou komponent 1 : 1 až 1 : 5.

Sloučenina vzorce I inhibuje růst grampozitivních i gramnegativních bakterií:

| | |
|-------------------------------|-----------------------|
| <i>Escherichia coli</i> | 0,75 $\mu\text{g/ml}$ |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | 30 $\mu\text{g/ml}$ |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | 30 $\mu\text{g/ml}$ |

Sloučenina vzorce I se vyznačuje velmi nepatrnou rozpustností a tím i malou resorbovatelností a je proto vhodná pro použití jak v humánní tak i veterinární medicíně k léčení infekcí gastrointestinálního traktu.

Může se používat též v různých farmaceuticky použitelných formách, jako jsou soli alkalických kovů nebo kovů alkalických zemin.

Příklad 1

1,4-bis(1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-karboxy-7-chinolyl)-piperazin

4,8 g 1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazinyl)-3-chinolinkarboxylové kyseliny a 7,1 g 1-ethyl-7-chlor-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylové kyseliny se zahřívá v prostředí 70 ml dimethylformamidu a 3 g triethylaminu na 120 až 140 °C. Po 10 hodinách se vzniklý 1,4-bis(1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-karboxy-7-chinolyl)piperazin za horka odfiltruje a promyje vodou. Přečistí se rozpuštěním ve vodném roztoku louhu sodného nebo draselného a vysrážením kyselinou chlorovodíkovou. Získá se sloučenina rozkládající se nad 310 °C s výtěžkem 3,9 g.

Pro $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_6\text{F}_2$ (552,5) vypočteno: 80,87 % C, 4,74 % H, 10,14 % N, 6,44 % F;
nalezeno: 80,4 % C, 4,7 % H, 9,7 % N, 6,6 % F.

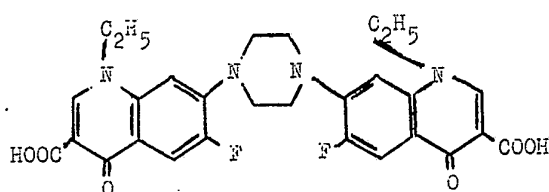
^1H NMR spektrum (rozp. CF_3COOD ; standard TMS) δ :

1,81 (total 6H, t $^3\text{J}_{\text{H-H}} = 7,4 \text{ Hz}$, CH_3)

- 4,05 (total 8H, s, CH₂ piperazin)
 4,86 (total 4H, q, ³J_{H-H} = 7,4 Hz, CH₂)
 7,40 (total 2H, d, ⁴J_{H-F} = 7,2 Hz, arom. H_a)
 8,30 (total 2H, d, ³J_{H-F} = 13,1 Hz, arom. H_b)
 9,27 (total 2H, s, arom. H_c)

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Derivát bis 4-chinolon-6-fluor-3-karboxylové kyseliny vzorce I



2. Způsob přípravy sloučeniny vzorce I, vyznačující se tím, že při syntéze se vychází z 1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazinyl)-3-chinolinkarboxylové kyseliny, která se kondenzuje s 1-ethyl-7-chlor-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylovou kyselinou v molárním poměru 1 : 1 až 1 : 5 v prostředí výševroucího rozpouštědla, s výhodou dimethylformamidu nebo difenyletheru, při teplotě 120 až 240 °C za přítomnosti báze a za horka se izoluje z reakční směsi.