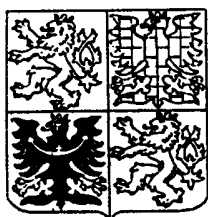


ČESKÁ
REPUBLIKA

(19)



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

ZVEŘEJNĚNÁ PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(12)

(22) 15.05.92
(32) 16.05.91
(31) 91/9105937
(33) FR
(40) 15.09.93

(21) 1479-92

(13) A3

5(51)

C 07 D 471/04

C 07 D 401/10

A 61 K 31/47

A 61 K 31/44

// (C 07 D 401/10,

C 07 D 205:04,

C 07 D 215:56),

(C 07 D 471/04, C 07 D 213:80,

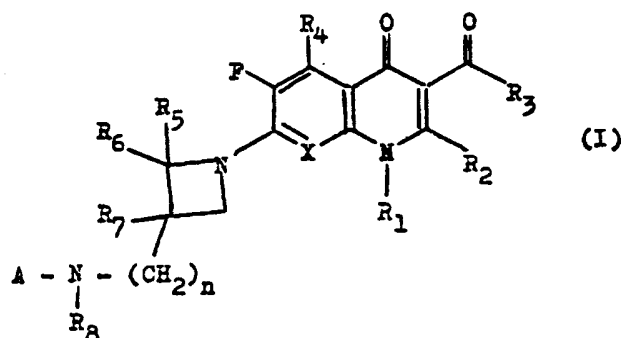
C 07 D 213:74)

(71) Laboratorios del Dr. Esteve, S.A., Barcelona, ES;

(72) Corbera-Arjona Jordi ing., Tarrasa, ES;
Frigola Constansa Jordi ing., Barcelona, ES;
Pares Corominas Juan ing., Barcelona, ES;

(54) Pyridonové deriváty, způsob jejich přípravy a farmaceutický prostředek, který je obsahuje

(57) Pyridonové deriváty v humánním a veterinárním lékařství při profylaxi a léčbě lokálních a systémových infekcí anaerobními nebo aerobními, gram pozitivními nebo gram negativními patogeny, se vyznačují zvýšenou rozpustností v prostředí s fyziologickou hodnotou pH a ve vodě a vynikající biodostupností a jsou aplikovatelné parenterální cestou.



Pyridonové deriváty ~~substituované aminovou kyselinou substituovanou azetidinylovou skupinou, jejich přípravu a jejich aplikaci jako léčiva~~ *farmaceutické prostředky, který je obsahuje.*

Oblast vynálezu

2 1430	2 92	2 108
UŘAD VYVÁLEZY ČJEVY		

Tento vynález popisuje nové azetidinové deriváty pyridonkarboxylové kyseliny, jako jsou například 1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylová kyselina, 1,8-naftyridin-4-oxo-3-karboxylová kyselina a 2,3-dihydro-7-oxo-7H-pyrido[1,2,3-de]-1,4-benzoxazin-6-karboxylová kyselina, a azetidinové deriváty isothiazolopyridonu, jako je například 2,3,4,9-tetrahydroisothiazolo[5,4-b]naftyridin-3,4-dion, 1,2,8,9-tetrahydro-7H-isothiazolo[4',5':5,6]-pyrido-[1,2-,3-de]-benzoxazin-7,8-dion, terapeuticky přijatelné soli těchto sloučenin, způsob jejich přípravy a jejich aplikace jako léčiva.

Dosavadní stav techniky

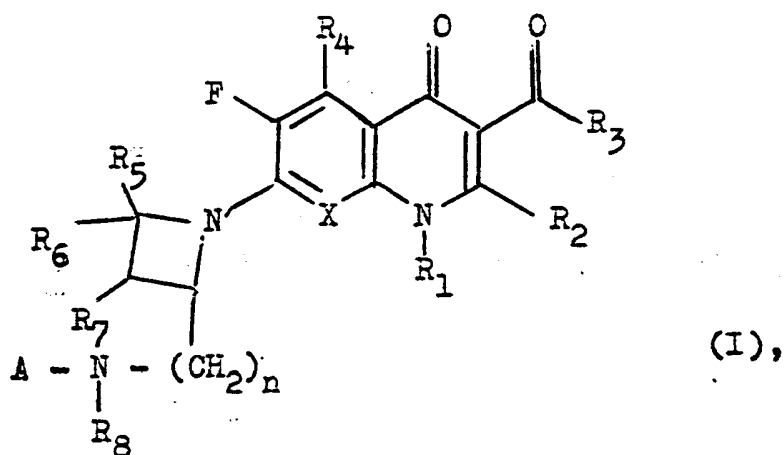
Tento vynález je pokračováním evropské patentové přihlášky 88403352.3, v níž jsou popsány azetidinové deriváty chinolonů a pyridobenzoxazinů. Tento vynález je pokračováním také evropské patentové přihlášky 90400684.8, kde jsou popsány různé azetidinové deriváty naftyridinů, chinolonů a pyridobenzoxaninů. A je pokračováním také evropské patentové přihlášky 90401036.0, kde jsou popsány různé azetidinové deriváty isothiazolo[naftyridinů, isothiazolochinolonů a isothiazolopyridobenzoxazinů. Všechny tyto sloučeniny mají velmi dobrou antimikrobiální činnost. Nicméně však mají velmi nízkou rozpustnost při fyziologickém pH, která snižuje jejich absorpci orální cestou. Jsou také málo rozpustné ve vodě, což způsobuje obtíže při jejich používání ve formě injektovatelných prostředků pro intravenózní, intramuskulární nebo subkutánní aplikace.

Podstata vynálezu

Tento vynález popisuje nové azetidinové deriváty chino-

lonů, naftyridinů, pyridobenzoxazinů, isothiazolochinolonů, isothiazolonaftyridinů a isothiazolopyridobenzoxazinů, v nichž azetidinový kruh znamená 3-A-aminoazetidín nebo 3-A-aminomethylazetidín, v nichž A znamená znamená solubilizující skupinu (tj. skupinu, která zvyšuje rozpustnost sloučeniny). Substituující solubilizující skupina A znamená zbytek aminokyseliny nebo polypeptidový řetězec, s výhodou di-, tri- nebo tetrapeptid nebo stejné aminokyseliny nebo polypeptidové řetězce, v nichž jsou funkční skupiny vhodně chráněny takovými chránicími skupinami, jako jsou například benzyloxykarbonylová skupina, terc.butoxykarbonylová skupina, ethery, jako je například benzylether nebo terc.butylether, N-trifluoracetylová skupina, nebo jinými chránicími skupinami dobře známými ze syntézy peptidů, a také jejich terapeuticky přijatelné soli.

Sloučeninami podle tohoto vynálezu jsou sloučeniny obecného vzorce I



v němž

X znamená atom dusíku, atom uhlíku navázaný na atom vodíku (C-H), atom uhlíku navázaný na atom halogenu (C-Y), kde Y znamená atom fluoru, chloru nebo bromu, atom uhlíku navázaný na hydroxylovou skupinu (C-OH) nebo alkoxy skupinu (C-O-alkyl), atom uhlíku navázaný na alkylovou skupinu (C-alkyl), atom uhlíku navázaný na halogenovanou alkylovou skupinu (C-CF₃) nebo atom uhlíku navázaný na alkylaminovou skupinu (C-NH-alkyl),

R_1 znamená nižší alkylovou skupinu, nižší cykloalkylovou skupinu, nižší halogenalkylovou skupinu, hydroxyalkylovou skupinu, vinylovou skupinu, arylovou skupinu nebo ary-

lovou skupinu substituovanou jedním nebo více atomy fluoru a nebo alkylaminovou skupinu (NH-alkyl),

R_2 znamená atom vodíku nebo nižší alkylovou skupinu,

R_3 znamená hydroxylovou skupinu nebo nižší alkoxykupinu s jedním až čtyřmi atomy uhlíku,

R_4 znamená atom vodíku, atom fluoru, nižší alkylovou skupinu, nitroskupinu, aminovou skupinu nebo substituovanou aminovou skupinu,

R_5 , R_6 a R_7 znamenají atom vodíku nebo nižší alkylovou skupinu, podle povahy a vzájemné polohy mohou mít azetidínové substituenty až dvě chirální centra, každé z nich může mít buď "R" nebo "S" konfiguraci,

R_8 znamená atom vodíku nebo nižší alkylovou skupinu, n znamená číslo, které může znamenat číslo 0 nebo 1,

X a R_1 mohou společně tvořit vazbu representovanou skupinou $C-CH_2-CH_2-CH-R_9$ nebo $C-O-CH_2-CH-R_9$ nebo $C-S-CH_2-CH-R_9$, v nichž R_9 znamená atom vodíku, nižší alkylovou skupinu nebo nižší halogenalkylovou skupinu a které v posledních dvou případech mají chirální centrum s konfigurací "R" nebo "S",

R_1 a R_2 mohou společně tvořit vazbu representovanou skupinou obecného vzorce $-CHR_{10}-S-$, v němž R_{10} znamená atom vodíku nebo nižší alkylovou skupinu a nebo nižší halogenalkylovou skupinu, ve dvou posledně uvedených případech mají jedno chirální centrum s "R" nebo "S" konfigurací,

R_2 a R_3 mohou společně tvořit vazbu representovanou skupinou obecného vzorce $-S-NH-$,

A znamená solubilizující skupinu, která znamená zbytek aminokyseliny nebo polypeptidový řetězec sestávající ze dvou až čtyř nebo více zbytků aminokyselin, které jsou navzájem kovalentně vázány peptidovými vazbami, a jejich farmaceuticky přijatelné soli.

Mezi zbytky aminokyselin podle tohoto vynálezu patří dvacet přírodních aminokyselin, které jsou označeny třípísmennými symboly a také další aminokyseliny, jako je například norvalin (Nva), homoserin, 4-hydroxyprolin, hydroxyprolin, ornithin a podobné. Konvenční symbolické označování aminokyselin je následující:

alanin	Ala	arginin	Arg
asparagin	Asn	kys. asparagová	Asp
kys. glutamová	Glu	cystein	Cys
glutamin	Glu	glycin	Gly
histidin	His	isoleucin	Ile
leucin	Leu	lysin	Lys
methionin	Met	fenylalanin	Phe
prolin	Pro	serin	Ser
threonin	Thr	tryptofan	Trp
tyrosin	Tyr	valin	Val

Je třeba uvést, že 3-aminová nebo 3-aminomethylová skupina azetidínového krunu tvoří vazbu s karboxylovou skupinou aminokyselinového zbytku A. V tomto případě polypeptidové řetězce aminokyselinových zbytků jsou navzájem vázány konvenční peptidovou vazbou. α -Aminová skupina prvního navázaného zbytku aminokyseliny je tedy navázána na karboxylovou skupinu druhého zbytku α -aminokyseliny atd.

Stereochemická konfigurace aminokyselin podle tohoto vynálezu může být D nebo L nebo může jít o směs obou isomerů. Nicméně je výhodné, jestliže zbytky aminokyselin mají konfiguraci L.

Sloučeniny, které tvoří předmět tohoto vynálezu, jsou zvláště užitečné proti bakteriálním mikroorganismům. Jsou tedy užitečné v humánním nebo veterinárním lékařství při profylaxi a chemoterapii lokálních a systémových infekcí způsobených aerobními nebo anaerobními patogeny, jak gram-positivními tak gramnegativními. Vedle toho, že tyto sloučeniny, které tvoří předmět tohoto vynálezu, vykazují vysokou antibakteriální aktivitu, mají zvýšenou rozpustnost jak při fyziologickém pH tak ve vodě, což umožňuje jejich aplikaci parenterální cestou a dále vynikající biodostupnost. A navíc, sloučeniny, které tvoří předmět tohoto vynálezu, mohou působit jako proxy-léčiva dříve známých azetidinylochinolónů, azetidinylnaftyridinů, azetidinylpyridobenzoxazinů, azetidinylisothiazolochinolónů, azetidinylisothiazolopyridobenzoxazinů, za

předpokladu, že solubilizující skupina A, jestliže A znamená zbytek aminokyseliny nebo polypeptidový řetězec, podléhá enzymové hydrolýze, kterou se uvolňují dříve známé azetidinylnchinolony, azetidinylnaftyridiny, azetidinylnpyridobenzoxaziny, azetidinylnisothiazolochinolony a azetidinylnisothiazolopyridobenzoxaziny.

Sloučeniny obecného vzorce I a jejich fyziologicky přijatelné soli, jako jsou například soli anorganických kyselin, například hydrochloridy, a soli organických kyselin, například toluensulfonáty nebo methylsulfonáty, se s výhodou používají ve farmaceutických prostředcích v této formě.

Sloučeniny obecného vzorce II, které mají 3-amino-1-azetidinylovou skupinu nebo 3-aminomethylovou-1-azetidinylovou skupinu, obě různě substituované, a které mohou být vázány v poloze 7 různých naftyridinů a chinolonů, které jsou vázány v poloze 10 pyridobenzoxazinů, které jsou vázány v poloze 7 isothiazolonaftyridinů nebo isothiazolochinolonů nebo které jsou vázány v poloze 11 isothiazolopyridobenzoxazinů, a které se používají pro přípravu heterocyklických sloučenin obecného vzorce I, se mohou připravovat známými způsoby, jako jsou například ty, které jsou popsány v evropských patentových přihláškách č. 88403352.3, 90400684.8 a 90401036.0.

Heterocyklické sloučeniny obecného vzorce IV, které se mohou používat jako výchozí materiály pro přípravu sloučenin obecného vzorce II, se mohou připravovat způsoby známými z odborné literatury [H. Koga, A. Itoh, S. Murayama, S. Suzne a T. Irikura: J. Med. Chem. 23, 1358 (1980), H. Egawa, T. Miyamoto, A. Minamida, Y. Nishimura, H. Okada, H. Uno a J. Matsumoto: J. Med. Chem. 27, 1543 (1984), D. T. W. Chu, P. B. Fernandes, A. K. Claiborne, L. Shen a A. G. Fernet: Drugs Exptl. Chim. Res. 14(6), 379 (1988).].

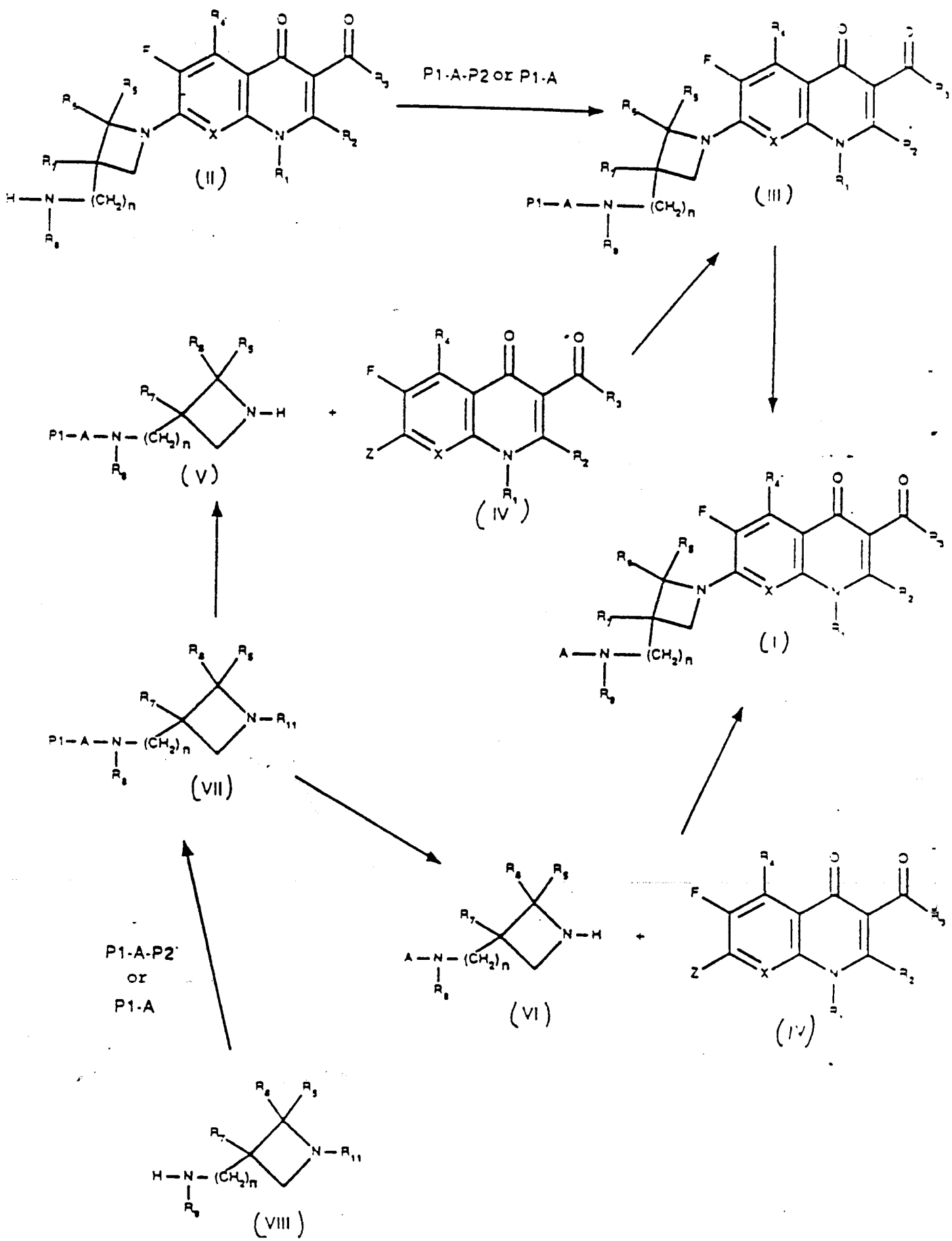
Sloučeniny obecného vzorce VIII, které se mohou používat jako výchozí materiály pro přípravu sloučenin obecného vzorce I, se mohou připravovat známými způsoby, jako jsou například způsoby, které jsou popsány v evropské patentové při-

hláše č. 90401860.3.

Obecné schema přípravy sloučenin podle tohoto vynálezu obecného vzorce I technikou kondenzace aminokyselin je uvedeno na následujícím diagramu a je podrobně popsáno v příkladech 2aA, 3aA, 4aA, 2aL, 3aL, 4aL, 2ba, 3ba, 4ba, 2bL, 3bL, 4bL, 2ca, 3ca, 4ca, 3da a 4da.

Diagram 1 ukazuje různé syntetické cesty přípravy sloučenin obecného vzorce I, v němž A znamená zbytek aminokyseliny.

Způsob A: Sloučenina obecného vzorce III se získává reakcí sloučeniny obecného vzorce II, v němž $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, X$ a n znamenají jak shora uvedeno, se sloučeninou obecného vzorce P1-A-P2, v němž A znamená jak shora uvedeno, a P1 znamená jakoukoliv chránicí skupinu funkčních skupin používanou při syntéze peptidů [M. Bodansky: Principles of Peptide Synthesis (Reactivity and Structure: Concepts in Organic Chemistry, díl 16.), publ. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, 1984, M. Bodansky a A. Bodansky: The Practice of Peptide Synthesis (Reactivity and Structure: Concepts in Organic Chemistry, díl 21), publ. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, 1984.], jako jsou například chránicí skupiny aminové funkční skupiny, jako je například benzybxykarbonylová skupina, terc.butoxykarbonylová skupina, bifenylisopropoxykarbonylová skupina a 9-fluorenyl-methoxykarbonylová skupina, a další dobře známé skupiny, P1 znamená také chránicí skupiny řetězce, jako jsou například etherového typu, například benzylether, terc.butylether, N-trifluoracetylová skupina nebo chránicí skupiny karboxylové skupiny, jako jsou například esterového typu, například benzylestery nebo terc.butylestery a také jiné dobře známé chránicí skupiny (Theodora W. Greene: Protective Groups in Organic Chemistry", John Wiley and Sons, 1981), P2 znamená jakoukoliv aktivační skupinu karboxylové funkční skupiny, která se používá při syntéze peptidů, jako je například chlorid kyseliny, symetrický anhydrid, smíšený anhydrid,



jako je například anhydrid isovalerové nebo pivalové kyseliny a smíšený anhydrid ethyl nebo isobutyl-karbonátu, aktivní ester, jako je například N-hydroxysukcinimid, N-hydroxyftalimid, kyanomethyl nebo o-nitrofenyl-ester, a také použití jiných dobře známých aktivačních skupin karboxylové funkční skupiny.

Sloučenina obecného vzorce III se může vytvořit také reakcí sloučeniny obecného vzorce II se sloučeninou obecného vzorce Pl-A pomocí kondenzačních reakčních činidel, jako je například DCC (dicyklohexylkarbodiimid), DCC v přítomnosti 1-hydroxybenzotriazolu nebo DCC v přítomnosti N-hydroxysukcinimidu, nebo použitím IIDQ (1-isobutyloxykarbonyl-2-isobutyloxy-1,2-dihydrochinolin), použitím EDC (hydrochloridu N-ethyl-N'-3-dimethylaminopropylkarbodiimid) nebo jiných dobře známých reakčních činidel pro tvorbu peptidových vazeb.

Tato reakce se provádí v přítomnosti příslušného rozpouštědla, například dimethylformamidu, dimethylsulfoxidu, alkoholu, rozpouštědla etherového typu, například ethyletheru, dioxanu, 1,2-dimethoxyethanu nebo tetrahydrofuranu, ethylacetátu, dichlormethanu, chloroformu, benzenu, toluenu, pyridinu a také prostředí organického rozpouštědla s vodou, jako je směs pyridinu s vodou.

Reakce probíhá v přítomnosti baze, jako je například N-ethylmorfolin, N-methylmorfolin, hydroxid sodný, pyridin a triethylamin.

Reakční teplota se pohybuje mezi -15°C a teplotou varu rozpouštědla pod zpětným chladičem. Reakční doba je mezi deseti minutami a 24 hodinami.

Způsob B: Sloučenina obecného vzorce I se získává reakcí sloučeniny obecného vzorce III, v němž $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, X, A, Pl$ a n znamenají jak shora uvedeno, s reakčními činidly, které jsou užitečné pro odstraňování chránících skupin z funkčních skupin přítomných

aminokyselinách a peptidech sloučeniny obecného vzorce III.

Toto odstranění chránících skupin se může provést katalytickou hydrogenací, redukcí sodíkem v kapalném amoniaku, hydrazinolysou, acidolysou, například kyselinou bromovodíkovou v kyselině octové, kyselinou bromovodíkovou v kyselině trifluoroctové, kyselinou chlorovodíkovou v kyselině octové nebo trifluoroctové, a také hydrolyzou alkaliemi, enzymově-katalyzovanou hydrolyzou nebo jinými způsoby, které jsou dobře známé z oblasti syntézy peptidů.

Tato reakce se provádí v nepřítomnosti jiných rozpouštědel nebo v rozpouštědle, jako je například rozpouštědlo alkoholového typu, například ethanol, methanol nebo isopropanol, v dimethylformamidu, dimethylsulfoxidu, v kyselině octové, v kyselině trifluoroctové nebo ve vodě.

Nejvýhodnější teploty se pohybují mezi -15°C a teplotou varu rozpouštědla pod zpětným chladičem. Reakční doba se pohybuje mezi deseti minutami a 24 hodinami.

Způsob C: Sloučenina obecného vzorce VII se získává reakcí sloučeniny obecného vzorce VIII, v němž R_5 , R_6 , R_7 , R_8 a n znamenají jak shora uvedeno a R_{11} znamená difenylmethylovou skupinu, sloučeniny, která je již popsána v evropské patentové přihlášce 90401860.3, se sloučeninou obecného vzorce P1-A-P2 nebo se sloučeninou obecného vzorce P1-A, v nichž P1, A a P2 znamenají jak shora uvedeno, použitím způsobů tvorby peptidových vazeb, jak je to uvedeno ve způsobu A.

Sloučeniny obecného vzorce VI se získávají odstraněním chránících skupin R_{11} a P1 ze sloučeniny obecného vzorce VII postupy, které jsou již uvedeny v části popisující způsob B.

Sloučeniny obecného vzorce I se získávají reakcí sloučeniny obecného vzorce IV, v němž R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_9 , R_{10} a X znamenají jak shora uvedeno a Z znamená atom halogenu, s výhodou atom fluoru nebo atom chloru, s azetidinem obecného

vzorci VI. Tato reakce se provádí v přítomnosti příslušného rozpouštědla, jakým je například dimethylformamid, dimethylsulfoxid, pyridin, trialkylamin, jako například triethylamin, dichlormethan, chloroform a ethery, jako je například tetrahydrofuran nebo dioxan, nebo směsi těchto rozpouštědel. Nejvýhodnější teploty se pohybují mezi teplotou místnosti a teplotou varu rozpouštědla pod zpětným chladičem. Reakční doba se pohybuje mezi jednou a dvaceti čtyřmi hodinami.

Způsob D: Hydrogenolýza sloučeniny obecného vzorce VII, v němž R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , A, Pl, n a R_{11} znamenají jak shora uvedeno, se provádí na paladiovém katalyzátoru, s výhodou s hydroxidem paladnatým na uhlí v atmosféře vodíku a v příslušném rozpouštědle, jako je například rozpouštědlo alkoholového typu, například ethanol nebo methanol, za tlaku vodíku 0,1 MPa až 2 MPa za příslušných teplot v rozmezí od 20 °C do 70 °C. Získává se tak sloučenina obecného vzorce V.

Sloučeniny obecného vzorce III se získávají reakcí sloučeniny obecného vzorce IV, v němž R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_9 , R_{10} a X znamenají jak shora uvedeno a Z znamená atom halogenu, s výhodou atom fluoru nebo atom chloru, s azetidinem obecného vzorce V. Tato reakce se provádí v přítomnosti příslušného rozpouštědla, například dimethylformamidu, dimethylsulfoxidu, pyridinu, trialkylaminech, jako je například triethylamin, dichlormethanu, chloroformu a etherech, jako je například tetrahydrofuran nebo dioxan, nebo směsi těchto rozpouštědel. Nejvýhodnější teploty se pohybují mezi teplotou místnosti a teplotou varu rozpouštědla pod zpětným chladičem. Reakční doba se pohybuje mezi jednou a dvaceti čtyřmi hodinami.

Způsob E: Odpovídající sůl se získává reakcí sloučeniny obecného vzorce I s anorganickou nebo organickou kyselinou v příslušném rozpouštědle, jako je například ethanol nebo methanol.

Příprava nových derivátů podle tohoto vynálezu bude ukázána na následujících příkladech. Budou popsány také

některé typické formy použití v různých oblastech aplikace.

Následující příklady jsou zde uvedeny pouze jako ilustrace vynálezu, nijak však neomezují rozsah tohoto vynálezu.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 2aA

Příprava 7-[(2S,3R)-2-methyl-3-N-CBZ-Ala-amino-1-azetidinyll]-1-cyklopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naftyridin-3-karboxylové kyseliny

N-CBZ-Ala-N-hydroxysukcinimidový ester (742 mg, 2,31 mmolu) se přidá k roztoku 7-[(2S,3R)-2-methyl-3-amino-1-azetidinyll]-1-cyklopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naftyridin-3-karboxylové kyseliny (1a) (700 mg, 2,11 mmolu) a N-methylmorfolinu (213 mg, 2,11 mmolu) v suchém dimethylformamidu (30 ml) ochlazeném na 0 °C. Reakční směs se udržuje na této teplotě jednu hodinu, potom dalších 8 hodin na teplotě místnosti. Výsledný roztok se přidá k roztoku kyseliny chlorovodíkové (200 ml, 0,5N). Vytvoří se sraženina, která se odfiltruje, promyje vodou a vysuší nad oxidem fosforečným. Získá se tak 7-[(2S,3R)-2-methyl-2-N-CBZ-Ala-amino-1-azetidinyll]-1-cyklopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naftyridin-3-karboxylová kyselina (2aA) (1,1 g, 2,04 mmolu) s teplotou tání 211 až 213 °C, $[\alpha]_D^{20} = 27,7^\circ$ (c 0,78, DMSO). Spektroskopická data: ¹H NMR spektrum (100 MHz, DMSO-d₆/TFA-d₁): 1,11 (m, 4 H), 1,21 (d, J = 7,0 Hz, 3 H), 1,59 (d, J = 6,1 Hz, 3 H), 3,60 (m, 1 H), 3,85 až 4,70 (přibližně 5 H), 5,01 (s, 2 H), 7,30 (s, 5 H), 7,97 (d, J = 11,5 Hz, 1 H), 8,56 (s, 1 H), IČ spektrum (KBr): 3 325, 1 720, 1 680, 1 632, 1 509, 1 449 a 1 328 cm⁻¹.

Příklad 3aA

Příprava 7-[(2S,3R)-2-methyl-3-Ala-amino-1-azetidinyll]-1-cyklopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naftyridin-3-karboxylové kyseliny

80 mg 10% paladia na uhlí se přidá k roztoku 7-[(2S,3R)-

2-methyl-3-N-CBZ-Ala-amino-1-azetidinyll-1-cyklopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naftyridin-3-karboxylové kyseliny (2aA) (960 mg, 1,78 mmolu) v 80 ml dimethylformamidu. Tato směs se udržuje v atmosféře vodíku 24 hodin. Katalyzátor se odfiltruje a promyje se dobře dimethylformamidem. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Výsledná pevná látka krystaluje ze směsi ethanolu s vodou. Získá se tak 7-[(2S,3R)-2-methyl-3-Ala-amino-1-azetidinyll-1-cyklopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naftyridin-3-karboxylová kyselina (3aA) (500 mg, 1,23 mmolu). Teplota tání 220 až 222 °C. $[\alpha]_D^{20} + 16,9^\circ$ (c 0,75, DMSO). ^1H NMR spektrum (100 MHz, DMSO- d_6 /TFA): 1,16 (m, 4H), 1,39 (d, $J = 7,00$ Hz, 3 H), 1,65 (d, $J = 6,2$ Hz, 3 H), 3,55 až 4,00 (m, 2 H), 4,00 až 4,80 (přibližně 4 H), 8,02 (d, $J = 11,6$ Hz, 1 H), 8,15 (široký signál, 3 H), 8,6 (s, 1 H), 8,95 (m, 1 H). IČ spektrum (KBr): 3 620 až 2 420 (široký signál), 1 630, 1 510, 1 500, 1 450, 1 362 a 1 320 cm^{-1} .

Příklad 4aA

Příprava hydrochloridu 7-[(2S,3R)-2-methyl-3-Ala-amino-1-azetidinyll-1-cyklopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naftyridin-3-karboxylové kyseliny

0,35 g (0,86 mmolu) 7-[(2S,3R)-2-methyl-3-Ala-amino-1-azetidinyll-1-cyklopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naftyridin-3-karboxylové kyseliny (3aA) se nechá zreagovat s roztokem kyseliny chlorovodíkové v ethanolu. Toto rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Získá se tak 0,37 g (0,84 mmolu) hydrochloridu 7-[(2S,3R)-2-methyl-3-Ala-amino-1-azetidinyll-1-cyklopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naftyridin-3-karboxylové kyseliny (4aA). T.t. 190 až 192 °C, $[\alpha]_D^{20} + 16,2^\circ$ (c 0,88, DMSO). ^1H NMR spektrum (100 MHz, DMSO- d_6 /TFA): 1,10 (m, 4 H), 1,38 (d, $J = 7,0$ Hz, 3 H), 1,63 (d, $J = 6,2$ Hz, 3 H), 3,50 až 4,00 (m, 2 H), 4,00 až 4,80 (přibližně 4 H), 8,00 (d, $J = 11,5$ Hz, 1 H), 8,16 (široký signál, 3 H), 8,58 (s, 1 H), 9,13 (m, 1 H). IČ spektrum (KBr): 3 620 až 2 400 (široký signál), 1 718, 1 686, 1 631, 1 561, 1 490, 1 449 a 1 328 cm^{-1} .

Příklad 2aL

Příprava 7-[2S,3R]-2-methyl-3-N-terc.BOC-Leu-amino-1-azetidinyll-1-cyklopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naftyridin-3-karboxylové kyseliny

N-terc.BOC-Leu-N-hydroxysukcinimidový ester (433 mg, 1,32 mmolu) se přidá k roztoku 7-[2S,3R]-2-methyl-3-amino-1-azetidinyll-1-cyklopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naftyridin-3-karboxylové kyseliny (1a) (400 mg, 1,20 mmolu) a N-methylmorfolinu (121 mg, 1,20 mmolu) v suchém dimethylformamidu (20 ml) ochlazeném na 0 °C. Tato teplota se udržuje po dobu jedné hodiny, potom se roztok nechá stát přes noc za teploty místnosti. Výsledný roztok se vlije do roztoku kyseliny chlorovodíkové (200 ml, 0,5 N). Vzniklá sraženina se odfiltruje, promyje vodou a vysuší v exikátoru nad oxidem fosforečným. Získá se tak 7-[2S,3R]-2-methyl-3-N-terc.BOC-Leu-amino-1-azetidinyll-1-cyklopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naftyridin-3-karboxylová kyselina (2aL) (600 mg, 1,10 mmolu). T. t. 117 až 120 °C, $[\alpha]_D^{20} = +17,0^\circ$ (c 0,71, DMSO). ^1H NMR spektrum (100 MHz, DMSO- d_6 /TFA- d_1): 0,85 (d, J = 5,9 Hz, 6 H), 1,14 (m, 4 H), 1,35 (s, 12 H), 1,59 (d, J = 5,9 Hz, 3 H), 3,55 až 4,70 (přibližně 6 H), 7,97 (d, J = 11,5 Hz, 1 H) a 8,57 (s, 1 H). IČ spektrum (KBr): 3 318, 2 962, 1 719, 1 631, 1 509, 1 447, 1 368 a 1 331 cm^{-1} .

Příklad 3aL

Příprava 7-[2S,3R]-2-methyl-3-Leu-amino-1-azetidinyll-1-cyklopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naftyridin-3-karboxylové kyseliny

0,54 g (0,99 mmolu) 7-[2S,3R]-2-methyl-3-N-terc.BOC-Leu-amino-1-azetidinyll-1-cyklopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naftyridin-3-karboxylové kyseliny (2aL) a 15 ml kyseliny trifluorocotové se smíchá za studena a nechá se stát hodinu za teploty místnosti. Přidá se ether. Vytvořená sraženina se odfiltruje, promyje etherem a takto získaná sůl se rozpustí ve vodě. pH roztoku se upraví při-

dáním amoniaku na přibližně 7,6. Získaná sraženina se odfiltruje, promyje se vodou a vysuší se v exikátoru nad oxidem fosforečným. Získá se tak 0,25 g (0,56 mmolu) 7-[*(2S,3R)*-2-methyl-3-Leu-amino-1-azetidinyll]-1-cyklopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naftyridin-3-karboxylové kyseliny (3aL). T.t. 216 až 218 °C, $[\alpha]_D^{20} = +9,7^\circ$ (c 0,76, DMSO). ^1H NMR spektrum (100 MHz, DMSO- d_6 /TFA): 0,92 (d, $J = 4,8$ Hz, 6 H), 1,13 (m, 4 H), 1,65 (d, $J = 5,9$ Hz, 6 H), 3,68 (m, 2 H), 4,05 až 4,80 (m, 4 H), 8,03 (d, $J = 11,7$ Hz, 1 H), 8,15 (široký signál, 3 H), 8,60 (s, 1 H) a 9,09 (m, 1 H). IČ spektrum (KBr): 3 331, 2 962, 1 724, 1 636, 1 571, 1 509 a 1449 cm^{-1} .

Příklad 4aL

Příprava hydrochloridu 7-(*(2S,3R)*-2-methyl-3-Leu-amino-1-azetidinyll)-1-cyklopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naftyridin-3-karboxylové kyseliny

0,20 g (0,45 mmolu) 7-[*(2S,3R)*-2-methyl-3-Leu-amino-1-azetidinyll]-1-cyklopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naftyridin-3-karboxylové kyseliny (3aL) se nechá zreagovat s ethanolickým roztokem kyseliny chlorovodíkové. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Získá se tak 0,21 g (0,44 mmolu) hydrochloridu 7-[*(2S,3R)*-2-methyl-3-Leu-amino-1-azetidinyll]-1-cyklopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naftyridin-3-karboxylové kyseliny (4aL). T.t. 181 až 184 °C, $[\alpha]_D^{20} = +23,8^\circ$ (c 0,75, DMSO). ^1H NMR spektrum (100 MHz, DMSO- d_6 /TFA): 0,89 (d, $J = 5,2$ Hz, 6 H), 1,11 (m, 4 H), 1,63 (d, $J = 5,5$ Hz, 6 H), 3,43 (m, 2 H), 4,05 až 4,80 (přibližně 4 H), 8,01 (d, $J = 11,4$ Hz, 1 H), 8,15 (široký signál, 3 H), 8,58 (s, 1 H), 9,19 (m, 1 H). IČ spektrum (KBr): 3 600 až 2 400 (široký signál), 1 718, 1 687, 1 630, 1 562, 1 512, 1 449 a 1 325 cm^{-1} .

Příklad 2bA

Příprava 7-(3-N-CBZ-Ala-amino-1-azetidinyll)-1-(2,4-difluorfenyl)-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naftyridin-3-karboxylové

kyseliny

N-CBZ-Ala-N-hydroxysukcinimidový ester (704 mg, 2,2 mmolu) se přidá k roztoku 7-(3-amino-1-azetidiny)-1-(2,4-difluorfenyl)-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naftyridin-3-karboxylové kyseliny (1b) (780 mg, 2 mmoly) a N-methylmorpholinu (202 mg, 2 mmoly) v suchém dimethylformamidu (30 ml) ochlazeném na 0 °C. Tato směs se udržuje na stejné teplotě jednu hodinu a přes noc při teplotě místnosti. Výsledný roztok se vlije do roztoku kyseliny chlorovodíkové (200 ml, 0,5 N). Získaná sraženina se odfiltruje, promyje vodou a vysuší nad oxidem fosforečným. Získá se tak 1,06 g (1,78 mmolu) 7-(3-N-CBZ-Ala-amino-1-azetidiny)-1-(2,4-difluorfenyl)-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naftyridin-3-karboxylové kyseliny (2bA). T.t. 205 až 208 °C, $[\alpha]_D^{20} = + 11,9^\circ$ (c = 0,63, DMSO). ^1H NMR spektrum (100 MHz, DMSO- d_6 /TFA- d_1): 1,18 (d, J = 7,0 Hz, 3 H), 3,70 až 4,70 (přibližně 6 H), 4,98 (s, 2 H), 7,05 až 7,80 (přibližně 8 H, ($\delta = 7,27$, s)), 7,97 (d, J = 11,3 Hz, 1 H), 8,71 (s, 1 H). IČ spektrum (KBr): 1 449, 1 509, 1 631, 1 656, 1 719 a 3 318 cm^{-1} .

Příklad 3bA

Příprava 7-(3-Ala-amino-1-azetidiny)-1-(2,4-difluorfenyl)-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naftyridin-3-karboxylové kyseliny

0,8 g (1,34 mmolu) 7-(3-N-CBZ-Ala-amino-1-azetidiny)-1-(2,4-difluorfenyl)-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naftyridin-3-karboxylové kyseliny (2bA) se rozpustí ve dvou mililitrech kyseliny octové. K tomuto roztoku se přidá 10 ml roztoku kyseliny octové nasycené kyselinou bromovodíkovou. Tato směs se udržuje za teploty místnosti jednu hodinu, přidá se ether a získaná sraženina se odfiltruje a promyje etherem. Sůl se rozpustí ve vodě, pH roztoku se upraví přidáním NH_3 na pH 7,6 a pevná sraženina se odfiltruje, promyje vodou a vysuší nad oxidem fosforečným v exikátoru. Získá se tak 0,43 g (0,93 mmolu) 7-(3-Ala-amino-1-azetidiny)-1-(2,4-difluorfenyl)-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naftyridin-3-karboxylové kyseliny (3bA). Teplota tání 150 až 152 °C, $[\alpha]_D^{20} = + 7,80^\circ$ (c 0,59, DMSO). ^1H NMR spektrum (100 MHz,

(DMSO- d_6 /TFA) (T = 310 K): 1,33 (d, J = 7,0 Hz, 3 H), 3,70 až 4,15 (m, 3 H), 4,15 až 4,70 (m, 3 H), 7,10 až 7,80 (přibližně 3 H), 8,01 (d, J = 11,2 Hz, 1 H), 8,1 (široký signál, 3 H), 8,72 (s, 1 H), 9,10 (m, 1 H). IČ spektrum (KBr): 3 418, 3 262, 3 075, 1 636, 1 561, 1 510 a 1 459 cm^{-1} .

Příklad 4bA

Příprava hydrochloridu 7-(3-Ala-amino-1-azetidiny)-1-(2,4-difluorfenyl)-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naftyridin-3-karboxylové kyseliny

0,33 g (0,71 mmolu) 7-(3-Ala-amino-1-azetidiny)-1-(2,4-difluorfenyl)-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naftyridin-3-karboxylové kyseliny (3bA) se nechá zreagovat s ethanolickým roztokem kyseliny chlorovodíkové. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Získá se tak 0,35 g (0,70 mmolu) hydrochloridu 7-(3-Ala-amino-1-azetidiny)-1-(2,4-difluorfenyl)-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naftyridin-3-karboxylové kyseliny (4bA). T.t. 204 až 207 °C, $[\alpha]_D^{20} + 5,1^\circ$ (c 0,84, DMSO). 1H NMR spektrum (100 MHz, DMSO- d_6 /TFA): 1,31 (d, J = 6,5 Hz, 3 H), 3,70 až 4,70 (m, 6 H), 7,10 až 7,80 (přibližně 3 H), 7,85 až 8,15 (m, 4 H), 8,71 (s, 1 H), 8,94 (m, 1 H). IČ spektrum (KBr): 3 600 až 2 700 (široký signál), 1 725, 1 687, 1 632, 1 492 a 1 450 cm^{-1} .

Příklad 2bL

Příprava 7-(3-N-terc.BOC-Leu-amino-1-azetidiny)-1-(2,4-difluorefenyl)-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naftyridin-3-karboxylové kyseliny

N-Terc.BOC-Leu-N-hydroxysukcinimidový ester (721 mg, 2,2 mmolu) se přidá k roztoku 7-(3-amino-1-azetidiny)-1-(2,4-difluorfenyl)-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naftyridin-3-karboxylové kyseliny (1b) (780 mg, 2 mmoly) a N-methyl-morfolinu (202 mg, 2 mmoly) v suchém tetrahydrofuranu (30 ml) ochlazeném na 0 °C. Směs se udržuje na této teplotě jednu hodinu a přes noc za teploty místnosti. Výsledný roztok se přidá k roztoku kyseliny chlorovodíkové (0,5 N, 200 ml). Získaná sraženina se odfiltruje, promyje vodou a vysuší

v exikátoru nadoxidem fosforečným. Získá se tak 1,11 g (1,82 mmolu) 7-(3-N-terc.BOC-Leu-amino-1-azetidiny)-1-(2,4-difluor-fenyl)-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naftyridin-3-karboxylové kyseliny (2bL). T.t. 123 až 127 °C, $[\alpha]_D^{20} = + 8,2^\circ$ (c 0,75, DMSO). ^1H NMR spektrum (100 MHz, DMSO- d_6 /TFA- d_1): 0,87 (d, J = 5,6 Hz) (6H), 1,38 (s, 12 H), 3,80 až 4,70 (m, 6 H), 7,15 až 7,90 (m, 3 H), 8,05 (d, J = 11,3 Hz, 1 H), 8,7 (s, 1H). IČ spektrum (KBr): 3 331, 2 956, 1 719, 1 633, 1 509 a 1 448 cm^{-1} .

Příklad 3bL

Příprava 7-(3-Leu-amino-1-azetidiny)-1-(2,4-difluorfenyl)-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naftyridin-3-karboxylové kyseliny

0,8 g (1,32 mmolu) 7-(3-N-terc.BOC-Leu-amino-1-azetidiny)-1-(2,4-difluorfenyl)-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naftyridin-3-karboxylové kyseliny (2bL) a 10 ml kyseliny trifluoroctové se smíchá za chladna a potom se nechá stát jednu hodinu za teploty místnosti. Přidá se ether a získaná sraženina se odfiltruje a promyje etherem. Takto vytvořená sůl se rozpustí ve vodě, míchá se při pH 7,6 s amoniakem a získaná sraženina se odfiltruje, promyje vodou a vysuší v exikátoru s oxidem fosforečným. Získá se tak 0,56 g (1,11 mmolu) 7-(3-Leu-amino-1-azetidiny)-1-(2,4-difluorfenyl)-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naftyridin-3-karboxylové kyseliny (3bL), t.t. 214 až 216 °C, $[\alpha]_D^{20} = + 3,8^\circ$ (c 0,55, DMSO). ^1H NMR spektrum (100 MHz, DMSO- d_6 /TFA) (T = 320 K): 0,89 (d, J = 5,3 Hz, 6 H), 1,57 (m, 3 H), 3,67 (m, 1 H), 4,02 (m, 2 H), 4,42 (m, 3 H), 7,19 až 7,86 (m, 3 H), 8,03 (d, J = 11,2 Hz, 1 H), 8,16 (široký signál, 3 H), 8,74 (s, 1 H), 8,99 (m, 1 H). IČ spektrum (KBr): 3 600 až 2 400 (široký signál), 1 725, 1 637, 1 561, 1 509, 1 460 a 1 357 cm^{-1} .

Příklad 4bL

Příprava hydrochloridu 7-(3-Leu-amino-1-azetidiny)-1-(2,4-difluorfenyl)-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naftyridin-3-

karboxylové kyseliny

0,45 g (0,89 mmolu) 7-(3-Leu-amino-1-azetidiny)-1-(2,4-difluorfenyl)-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naftyridin-3-karboxylové kyseliny (3bL) se nechá zregovat s ethanolickým roztokem kyseliny chlorovodíkové. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Získá se pevná látka, která se překrystaluje ze směsi etheru s ethanolem. Získá se tak 0,43 g (0,79 mmolu) hydrochloridu 7-(3-Leu-amino-1-azetidiny)-1-(2,4-difluorefenyl)-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naftyridin-3-karboxylové kyseliny (4bL). T.t. 190 až 195 °C, $[\alpha]_D^{20} = +15,6^\circ$ (c 0,76, DMSO). ^1H NMR spektrum (100 MHz, DMSO- d_6 /TFA): 0,87 (d, J = 5,1 Hz, 6 H), 1,54 (m, 3 H), 3,60 až 4,70 (přibližně 6 H), 7,15 až 7,80 (m, 3 H), 8,03 (d, J = 11,2 Hz, 1 H), 8,16 (široký signál, 3 H), 8,75 (s, 1 H), 9,35 (m, 1 H). IČ spektrum (KBr): 3 600 až 2 400 (široký signál), 1 718, 1 678, 1 631, 1 512 a 1 450 cm^{-1} .

Příklad 2ca

Příprava 7-(3-methyl-3-N-CBZ-D-Ala-amino-1-azetidiny)-1-cyklopropyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylové kyseliny

Roztok N-CBZ-D-alaninu (319 mg, 1,43 mmolu) se zneutralizuje v 7 ml suchého tetrahydrofuranu. Získaný roztok se ochladí na -15 °C. Přidá se N-methylmorfolin (145 mg, 1,43 mmolu) a isobutylester kyseliny chlormravenčí (195 mg, 1,43 mmolu). Po pěti minutách se přidá suspence 7-(3-methyl-3-amino-1-azetidiny)-1-cyklopropyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylové kyseliny (1c) (500 mg, 1,43 mmolu) v 15 ml dimethylformamidu a směs se nechá stát při -15 °C po dobu 15 minut. Potom se směs intensivně míchá 8 hodin za teploty místnosti. Tato směs se přidá ke studenému roztoku kyseliny chlorovodíkové (100 ml, 0,5N). Vytvoří se sraženina, která se odfiltruje, promyje vodou a vysuší nad xidem fosforečným. Získá se tak 570 mg (1,03 mmolu) 7-(3-methyl-3-N-CBZ-D-Ala-amino-1-azetidiny)-1-cyklopropyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylové kyse-

liny s teplotou tání 138 až 141 °C. Spektroskopická data:
¹H NMR spektrum (100 MHz, DMSO-d₆/TFA-d₁): 0,85 až 1,28 (přibližně sedm protonů), 1,54 (s, 3 H), 3,79 až 4,60 (přibližně 6 H), 5,00 (s, 2 H), 7,30 (s, 5 H), 7,64 (d, J = 13,1 Hz, 1 H), 8,55 (s, 1 H). IČ spektrum (KBr): 3 320, 1 725, 1 680, 1 627, 1 528, 1 459, 1 413 a 1 327 cm⁻¹.

Příklad 3ca

Příprava 7-(3-methyl-3-D-Ala-amino-1-azetidiny)-1-cyklopropyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylové kyseliny

15 mg 10% paladia na uhlí se přidá k roztoku 7-(3-methyl-3-N-CBZ-D-Ala-amino-1-azetidiny)-1-cyklopropyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxochinolinkarboxylové kyseliny (2ca) (196 mg, 0,35 mmolu) v 15 ml dimethylformamidu. Tato směs se udržuje pod atmosférou vodíku po dobu 24 hodin. Katalyzátor se pak odfiltruje a dobře se promyje dimethylformamidem. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku a výsledná pevná látka se překrystaluje ze směsi ethanolu s vodou. Získá se tak 7-(3-methyl-3-D-Ala-amino-1-azetidiny)-1-cyklopropyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-chinolinkarboxylová kyselina (3ca) (63 mg, 0,15 mmolu). T.t. 154 až 160 °C. ¹H NMR spektrum (100 MHz, DMSO-d₆/TFA): 1,15 (m, 4 H), 1,36 (d, J = 6,5 Hz, 3 H), 1,57 (s, 3 H), 3,65 až 4,70 (přibližně 6 H), 7,67 (d, J = 11,4 Hz, 1 H), 8,05 (široký signál, 3 H), 8,56 (s, 1 H), 8,90 (m, 1 H). IČ spektrum (KBr): 3 600 až 2 400 (široký signál), 1 718, 1 675, 1 628, 1 528, 1 467 a 1 326 cm⁻¹.

Příklad 4ca

Příprava hydrochloridu 7-(3-methyl-3-D-Ala-amino-1-azetidiny)-1-cyklopropyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylové kyseliny

44 mg (0,11 mmolu) 7-(3-methyl-3-D-Ala-amino-1-azetidiny)-1-cyklopropyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-chinolinkarboxylové kyseliny (3ca) se nechá zreagovat s roztokem kyseliny chlorovodíkové v ethanolu. Rozpouštědlo se odpaří

za sníženého tlaku. Získá se tak 42 mg (0,09 mmolu) hydrochloridu 7-(3-methyl-3-D-Ala-amino-1-azetidiny)-1-cyklopropyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-chinolinkarboxylové kyseliny (4ca). T. t. 181 až 185 °C. ¹H NMR spektrum (100 MHz, DMSO-d₆/TFA): 1,12 (m, 4 H), 1,34 (d, J = 5,5 Hz, 3 H), 1,55 (s, 3 H), 3,70 až 4,70 (přibližně 6 H), 7,68 (d, J = 12,7 Hz, 1 H), 8,01 (široký signál, 3 H), 8,55 (s, 1 H), 8,79 (m, 1 H). IČ spektrum (KBr): 3 600 až 2 400 (široký signál), 1 718, 1 688, 1 627, 1 528, 1 465 a 1 328 cm⁻¹.

Příklad 3da

Příprava 7-(3-methyl-3-D-Ala-amino-1-azetidiny)-1-cyklopropyl-6-fluor-8-chlor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylové kyseliny

Roztok N-CBZ-D-alaninu (1,35 g, 6 mmolů) ve 30 ml suchého tetrahydrofuranu se ochladí na - 150 °C, potom se zneutralizuje N-methylmorfolinem (0,61 g, 6 mmolů), po pěti minutách se přidá isobutylester kyseliny chlormravenčí (0,82 g, 6 mmolů), roztok 3-amino-3-methyl-1-benzhydrylazetidinu (1,52 g, 6 mmolů) ve 20 ml tetrahydrofuranu a směs se drží na teplotě - 10 °C po dobu 15 minut. Roztok se nechá ohřát na teplotu místnosti. Vytvořená sraženina se odfiltruje. Filtrát se odpaří dosucha. Jednou krystalizací ze směsi ethylacetátu s hexanem se získá 3-methyl-3-N-CBZ-D-Ala-amino-1-benzhydrylazetidinu (1,83 g, 4 mmoly) s teplotou tání 90 až 98 °C.

1,68 g (3,6 mmolu) 3-methyl-3-N-CBZ-D-Ala-amino-1-benzhydrylazetidinu se nechá zregovat s ethanolem nasyceným kyselinou chlorovodíkovou. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Získá se tak 1,69 g (3,4 mmolu) hydrochloridu 3-methyl-3-N-CBZ-D-Ala-amino-1-benzhydrylazetidinu s teplotou tání 93 až 97 °C. K roztoku hydrochloridu 3-methyl-3-N-CBZ-D-Ala-amino-1-benzhydrylazetidinu (1,63 g, 3,3 mmolu) ve 150 ml methanolu se přidá 160 mg hydroxidu paladnatého na uhlí (20%). Směs se nechá stát přes noc v atmosféře vodíku (1,6 MPa). Katalyzátor se odfiltruje, rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Získá se tak 600 mg (3,1 mmolu)

hydrochloridu 3-methyl-3-D-Ala-aminoazetidinu.

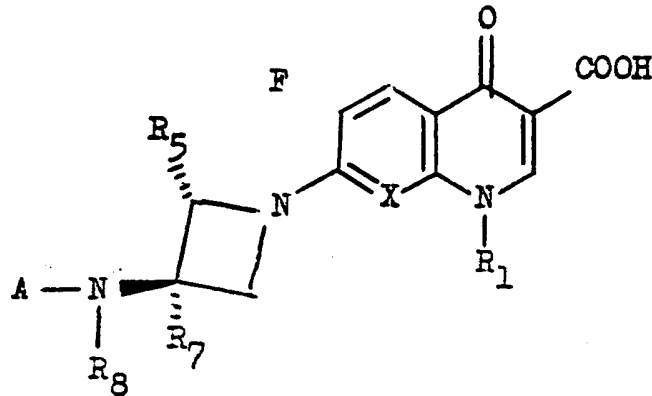
100 mg (0,33 mmolu) 1-cyklopropyl-6,7-difluor-8-chlor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylové kyseliny, 129 mg (0,66 mmolu) hydrochloridu 3-methyl-3-D-Ala-aminoazetidinu a 290 mg (2,8 mmolu) triethylaminu se smíchá v 8 ml bezvodého pyridinu. Tento roztok se udržuje na 70 °C 15 hodin. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Krystalizací ze směsi ethanol-voda se získá 66 mg (0,15 mmolu) 7-(3-methyl-3-D-Ala-amino-1-azetidiny)-1-cyklopropyl-6-fluor-8-chlor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylové kyseliny (3da). T.t. 167 až 171 °C. ¹H NMR spektrum (100 MHz, DMSO-d₆/TFA): 0,90 až 1,20 (m, 4 H), 1,37 (d, J = 7,0 Hz, 3 H), 1,57 (s, 3 H), 3,81 (m, 1 H), 4,10 až 4,70 (přibližně 5 H), 7,75 (d, J = 13,7 Hz, 1 H), 8,1 (m, 3 H), 8,72 (s, 1 H), 9,08 (m, 1 H). IČ spektrum (KBr): 3 600 až 2 400 (široký signál), 1 718, 1 668, 1 618, 1 543, 1 443, 1 405 a 1 312 cm⁻¹.

Příklad 4da

Příprava hydrochloridu 7-(3-methyl-3-D-Ala-amino-1-azetidiny)-1-cyklopropyl-6-fluor-8-chlor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylové kyseliny




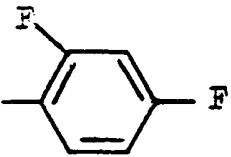
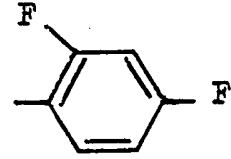
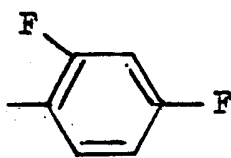
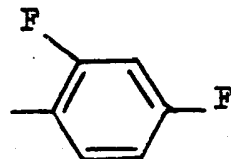
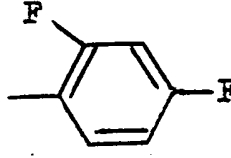
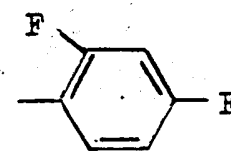
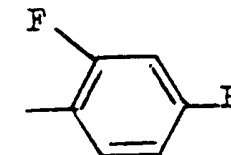
35 mg (0,08 mmolu) 7-(3-methyl-3-D-Ala-amino-1-azetidiny)-1-cyklopropyl-6-fluor-8-chlor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylové kyseliny (3da) se nechá zreagovat s ethanolickým roztokem kyseliny chlorovodíkové. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Získá se tak 36 mg (0,07 mmolu) hydrochloridu 7-(3-methyl-3-D-Ala-amino-1-azetidiny)-1-cyklopropyl-6-fluor-8-chlor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylové kyseliny. T.t. 176 až 180 °C. ¹H NMR spektrum (100 MHz, DMSO-d₆/TFA): 0,90 až 1,20 (m, 4 H), 1,36 (d, J = 6,9 Hz, 3 H), 1,56 (s, 3 H), 3,80 (m, 1 H), 4,10 až 4,70 (přibližně 5 H), 7,75 (d, J = 13,3 Hz, 1 H), 8,00 (m, 3 H), 8,70 (s, 1 H) a 9,00 (m, 1 H). IČ spektrum (KBr): 3 600 až 2 400 (široký signál), 1 718, 1 681, 1 625, 1 450, 1 406 a 1 318 cm⁻¹.

Tabulka Ia

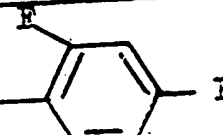
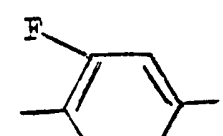






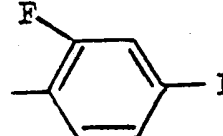
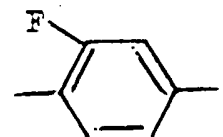
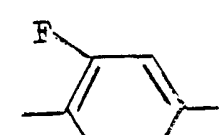


pří- klad	R ₁	R ₅	R ₇	R ₈	X	A	stereo- chemie	sůl
1a		CH ₃	H	H	N	H	(2S,3R)	-
1b		H	H	H	N	H	-	-
1c		H	CH ₃	H	C-F	H	-	-
1d		H	CH ₃	H	C-Cl	H	-	-
1e		CH ₃	H	H	C-H	H	(2S,3R)	-
1f		CH ₃	H	H	N	H	(2R,3S)	-
2aA		CH ₃	H	H	N	N-CBZ-Ala	(2S,3R)	-
3aA		CH ₃	H	H	N	Ala	(2S,3R)	-
4aA		CH ₃	H	H	N	Ala	(2S,3R)	HCl

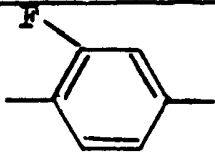
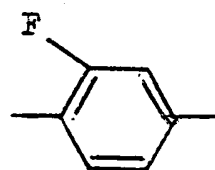
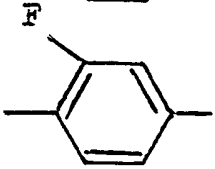



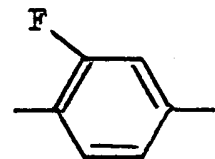
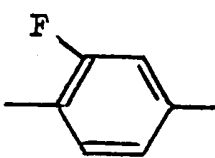
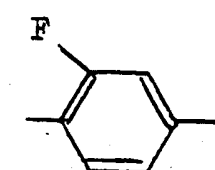


Tabulka Ia (pokračování)

pří- klad	R ₁	R ₅	R ₇	R ₈	X	A	stereo- chemie	sůl
2aL		CH ₃	H	H	N	N-terc.BOC-Leu	(2S,3R)	-
3aL		CH ₃	H	H	N	Leu	(2S,3R)	-
4aL		CH ₃	H	H	N	Leu	(2S,3R)	HCl
2bA		H	H	H	N	N-CBZ-Ala	-	-
3bA		H	H	H	N	Ala	-	-
4bA		H	H	H	N	Ala	-	HCl
2bL		H	H	H	N	N-terc.BOC-Leu	-	-
3bL		H	H	H	N	Leu	-	-
4bL		H	H	H	N	Leu	-	HCl
2bG		H	H	H	N	N-terc.BoC-Gly	-	-





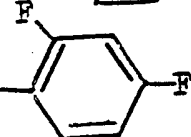
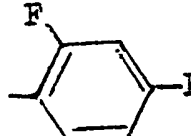
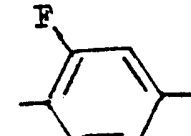
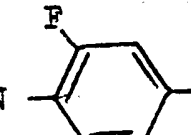
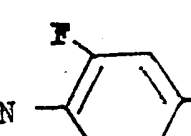
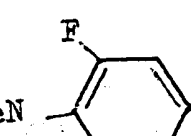
Tabulka Ia (pokračování)

pří- klad	R ₁	R ₅	R ₇	R ₈	X	A	stereo- chemie	sůl
3bG		H	H	H	N	Gly	-	-
4bG		H	H	H	N	Gly	-	HCl
2ca		H	CH ₃	H	C-F	N-CBZ-D-Ala	-	-
3ca		H	CH ₃	H	C-F	D-Ala	-	-
4ca		H	CH ₃	H	C-F	D-Ala	-	HCl
2da		H	CH ₃	H	C-Cl	N-CBZ-D-Ala	-	-
3da		H	CH ₃	H	C-Cl	D-Ala	-	-
4da		H	CH ₃	H	C-Cl	D-Ala	-	HCl
2ea		CH ₃	H	H	C-H	N-CBZ-D-Ala (2S,3R)	-	-
3ea		CH ₃	H	H	C-H	D-Ala (2S,3R)	-	-
4ea		CH ₃	H	H	C-H	D-Ala (2S,3R)	HCl	-

Tabulka Ia (pokračování)

pří- klad	R ₁	R ₅	R ₇	R ₈	X	A	stereo- chemie	sůl	
2bN		F	H	H	H	N	N-terc.BOC-Nva	-	-
3bN		F	H	H	H	N	Nva	-	-
4bN		F	H	H	H	N	Nva	-	HCl
2aa		CH ₃	H	H	H	N	N-CBZ-D-Ala	(2S,3R)	-
3aa		CH ₃	H	H	H	N	D-Ala	(2S,3R)	-
4aa		CH ₃	H	H	H	N	D-Ala	(2S,3R)	HCl
2ba		F	H	H	H	N	N-CBZ-D-Ala	-	-
3ba		F	H	H	H	N	D-Ala	-	-
4ba		F	H	H	H	N	D-Ala	-	HCl
2fa		CH ₃	H	H	H	N	N-CBZ-D-Ala	(2R,3S)	-
3fa		CH ₃	H	H	H	N	D-Ala	(2R,3S)	-

Tabulka Ia (pokračování)

Pří- klad	R ₁	R ₅	R ₇	R ₈	X	A	stereo- chemie	sůl
4fa		CH ₃	H	H	N	D-Ala	(2R,3S)	HCl
2aAA		CH ₃	H	H	N	N-CBZ-Ala-Ala	(2S,3R)	-
3aAA		CH ₃	H	H	N	Ala-Ala	(2S,3R)	-
4aAA		CH ₃	H	H	N	Ala-Ala	(2S,3R)	HCl
2eA		CH ₃	H	H	C-H	N-CBZ-Ala	(2S,3R)	-
3eA		CH ₃	H	H	C-H	Ala	(2S,3R)	-
4eA		CH ₃	H	H	C-H	Ala	(2S,3R)	TsOH
2eN		CH ₃	H	H	C-H	N-BOC-Nval	(2S,3R)	-
3eN		CH ₃	H	N	C-H	Nval	(2S,3R)	-
4eN		CH ₃	H	H	C-H	Nval	(2S,3R)	TsOH

Tabulka Ib

pří- klad	t.t. (° C)	$[\alpha]_D^{20}$ (DMSO)	IČ spektrum (cm ⁻¹ , KBr)
2aA	211-213	+27,7 (c = 0,78)	3 325, 1 720, 1 680, 1 632, 1 509, 1 449 a 1 328
3aA	220-222	+16,9 (c = 0,75)	3 630 až 2 420, 1 630, 1 510, 1 500, 1 450, 1 362 a 1 325
4aA	190-192	+16,2 (c = 0,88)	3 620 až 2 400 (široký signál), 1 718, 1 686, 1 631, 1 561, 1 490, 1 449 a 1 328
2aL	117-120	+17,0 (c = 0,71)	3 318, 2 962, 1 719, 1 631, 1 509, 1 447, 1 368 a 1 331
3aL	216-218	+9,7 (c = 0,76)	3 331, 2 962, 1 724, 1 636, 1 571, 1 509 a 1 449
4aL	181-184	+23,8 (c = 0,75)	3 600 až 2 400 (široký signál), 1 718, 1 687, 1 630, 1 562, 1 512, 1 449 a 1 325
2bA	205-208	+11,9 (c = 0,63)	3 318, 1 719, 1 656, 1 631, 1 509 a 1 449
3bA	150-152	+ 7,8 (c = 0,59)	3 418, 1 636, 3 262, 3 075, 1 561, 1 510 a 1 459
4bA	204-207	+ 5,1 (c = 0,84)	3 600 až 2 700 (široký signál), 1 725, 1 687, 1 632, 1 492 a 1 450
2bL	123-127	+ 8,2 (c = 0,75)	3 331, 2 956, 1 719, 1 633, 1 509 a 1 448
3bL	214-216	+ 3,8 (c = 0,55)	3 600 až 2 400 (široký signál), 1 725, 1 637, 1 561, 1 509, 1 460 a 1 357
4bL	190-195	+15,6 (c = 0,76)	3 600 až 2 400 (široký signál), 1 718, 1 687, 1 631, 1 512 a 1 450
2bG	228-230	-	3 331, 1 720, 1 659, 1 632, 1 509, 1 445 a 1 151
3bG	235-236 (rozkl.)	-	3 600 až 2 400 (široký signál), 1 638, 1 568, 1 512, 1 466 a 1 370

Tabulka Ib (pokračování)

pří- klad	t.t.(° C)	$[\alpha]_D^{20}$ (DMSO)	IČ spektrum (cm ⁻¹ , KBr)
4bG	274-277 (rozkl.)	-	3 600 až 2 400 (široký signál), 1 710, 1 671, 1 632, 1 612, 1 571, 1 509 a 1 460
2ca	138-141	-	3 320, 1 725, 1 680, 1 627, 1 528, 1 459, 1 413, 1 327
3ca	154-160	-	3 620 až 2 400 (široký signál), 1 718, 1 675, 1 628, 1 528, 1 467 a 1 326
4ca	181-185	-	3 600 až 2 400 (široký signál), 1 718, 1 688, 1 627, 1 528, 1 465 a 1 328
2da	144-149	-	3 325, 1 725, 1 622 a 1 438
3da	167-171	-	3 600 až 2 400 (široký signál), 1 718, 1 668, 1 618, 1 543, 1 443, 1 405 a 1 312
4da	176-180	-	3 600 až 2 400 (široký signál), 1 718, 1 681, 1 625, 1 450, 1 406 a 1 318
2ea	121-124	-59,5 (c = 0,63)	3 560 až 3 200 (široký signál), 1 735, 1 655, 1 508, 1 460, 1 401 a 1 325
3ea	144-146	-57,9 (c = 0,43)	3 600 až 2 500 (široký signál), 1 630, 1 509, 1 475, 1 420 a 1 340
4ea	207-211	-	3 600 až 2 400 (široký signál), 1 718, 1 687, 1 637, 1 506, 1 462, 1 393 a 1 318
2bN	141-143	+9,9 (c = 0,61)	3 331, 1 719, 1 633, 1 509, 1 449
3bN	176-179	+7,3 (c = 0,54)	3 400 až 2 500 (široký signál), 1 725, 1 635, 1 569, 1 510, 1 459, 1 368 a 1 275

Tabulka Ib (pokračování)

pří- klad	t.t.(° C)	$[\alpha]_D^{20}$ (DMSO)	IČ spektrum (cm ⁻¹ , KBr)
4bN	196-200	+12,1 (c = 0,77)	3400 až 2500 (široký signál), 1 725, 1 687, 1 639, 1 509 a 1449
2aa	177-182	-20,8 (c = 0,61)	3 368, 1 720, 1 632, 1 509, 1 448 a 1 331
3aa	234-236	+ 6,7 (c = 0,79)	3 600 až 2 500 (široký signál), 1 725, 1 656, 1 631, 1 550, 1 512, 1 450 a 1 331
4aa	238-240	+ 3,4 (c = 0,73)	3 600 až 2 400 (široký signál), 1 718, 1 668, 1 543, 1 443, 1 331
2ba	200-203	-12,6 (c = 0,81)	3 293, 1 719, 1 656, 1 631, 1 543, 1 509, 1 449 a 1 331
3ba	155-157	- 8,2 (c = 0,69)	3 418, 3 263, 3 075, 1 635, 1 560, 1 509 a 1 460
4ba	202-205	- 5,9 (c = 0,53)	3 600 až 2 400 (široký signál), 1 725, 1 685, 1 631, 1 492 a 1 449
2fa	207-210	-27,1 (c = 0,82)	3 312, 1 718, 1 681, 1 632, 1 543, 1 512, 1 325 a 1 237
3fa	218-221	-16,2 (c = 0,64)	3 360 až 2400 (široký signál), 1 632, 1 509, 1 500, 1 451, 1 362 a 1 325
4fa	193-195	-16,1 (c = 0,67)	3 600 až 2 400 (široký signál), 1 718, 1 685, 1 631, 1 560, 1 490, 1 450 a 1 325
2aAA	121-123	+14,8 (c = 0,77)	3 300, 1 718, 1 680, 1 630 a 1 447
3aAA	194-198	+12,0 (c = 0,51)	3 600 až 2 400, 1 632, 1 543, 1 452, 1 368 a 1 325
4aAA	188-191	+16,6 (c = 0,7)	3 600 až 2 400, 1 687, 1 668, 1 632, 1 568, 1 475 a 1 325

Tabulka Ib (pokračování)

pří- klad	t.t. (° C)	$[\alpha]_D^{20}$ (DMSO)	IČ spektrum (cm ⁻¹ , KBr)
2eA	119-122	-21,8 (c 0,7)	3 325, 1 718, 1 629, 1 506, 1 462 a 1 325
3eA	152-156	-40,5 (c = 0,77)	3 600 až 2 300, 1 630, 1 509, 1 475, 1 387 a 1 318
4eA	172-175	-21,0 (c=0,9)	3 600 až 2 300, 1 718, 1 687, 1 630, 1 520 a 1 466
2eN	123-127	-26,5 (c = 0,84)	3 362, 1 718, 1 629, 1 507, 1 466 a 1 318
3eN	205-209	-17,0 (c=0,96)	3 600 až 2 300, 1 675, 1 630, 1 508, 1 468 a 1 325
4eN	164-167	-12,3 (c = 0,79)	3 600 až 2 300, 1 718, 1 681, 1 629, 1 507, 1 466 a 1 325

Tabulka II

pří- klad	rozpuštědlo	¹ H NMR spektrum (100 MHz)
2eA	DMSO-d ₆ /TFA-d ₂	1,11 (m, 4 H), 1,21 (d, J = 7,0 Hz, 3 H), 1,59 (d, J = 6,1 Hz, 3 H), 3,60 (m, 1 H), 3,85 až 4,70 (přibližně 5 H), 5,01 (s, 2 H), 7,30 (s, 5 H), 7,97 (d, J = 11,5 Hz, 1 H), 8,56 (s, 1 H)
3eA	DMSO-d ₆ /TFA	1,16 (m 4 H), 1,39 (d, J = 7,0 Hz, 3 H), 1,65 (d, J = 6,2 Hz, 3 H), 3,55 až 4,00 (m, 2 H), 4,00 až 4,80 (přibližně 4 H), 8,02 (d, J = 11,6 Hz, 1 H), 8,15 (široký signál, 3 H), 8,60 (s, 1 H), 8,95 (m, 1 H)
4eA	DMSO-d ₆ /TFA	1,10 (m, 4 H), 1,38 (d, J = 7,0 Hz, 3 H), 1,63 (d, J = 6,2 Hz, 3 H), 3,50 až 4,00 (m, 2 H), 4,00 až 4,80 (přibližně 4 H), 8,00 (d, J = 11,5 Hz, 1 H), 8,16 (široký signál, 3 H), 8,58 (s, 1 H), 9,13 (m, 1 H)

Tabulka II (pokračování)

pří- klad	rozpouštědlo	¹ H NMR spektrum (100 MHz)
2aL	DMSO-d ₆ /TFA-d ₂	0,85 (d, J = 5,9 Hz, 6 H), 1,14 (m, 4 H), 1,35 (s, 12 H), 1,59 (d, J = 5,9 Hz, 3 H), 3,55 až 4,70 (přibližně 6 H), 7,97 (d, J = 11,5 Hz, 1 H), 8,57 (s, 1 H)
3aL	DMSO-D ₆ /TFA	0,92 (d, J = 4,8 Hz, 6 H), 1,13 (m, 4 H), 1,65 (d, J = 5,9 Hz, 6 H), 3,68 (m, 2 H), 4,05 až 4,80 (m, 4 H), 8,03 (d, J = 11,7 Hz, 1 H), 8,15 (d, J = 11,7 Hz, 1 H), 8,15 (široký signál, 3 H), 8,60 (s, 1 H), 9,09 (m, 1 H)
4aL	DMSO-d ₆ /TFA	0,89 (d, J = 5,2 Hz, 6 H), 1,11 (m, 4 H), 1,63 (d, J = 5,5 Hz, 6 H), 3,43 (m, 2 H), 4,05 až 4,80 (přibližně 4 H), 8,01 (d, J = 11,4 Hz, 1 H), 8,15 (d, J = 11,4 Hz, 1 H), 8,15 (široký signál, 3 H), 8,58 (s, 1 H), 9,19 (m, 1 H)
2bA	DMSO-D ₆ /TFA-d ₂	1,18 (d, J = 7,0 Hz, 3 H), 3,70 až 4,70 (přibližně 6 H), 4,98 (s, 2 H), 7,05 až 7,80 (přibližně 8 H, δ = 7,27, s), 7,97 (d, J = 11,3 Hz, 1 H), 8,71 (s, 1 H)
3bA	DMSO-d ₆ /TFA	1,33 (d, J = 7,0 Hz, 3 H), 3,70 až 4,15 (m, 3 H), 4,15 až 4,70 (m, 3 H), 7,10 až 7,80 (přibližně tři protony), 8,01 (d, J = 11,2 Hz, 1 H), 8,15 (široký signál, 3 H), 8,72 (s, 1 H), 9,10 (m, 1 H)
4bA	DMSO-D ₆ /TFA	1,31 (d, J = 6,5 Hz, 3 H), 3,70 až 4,70 (m, 6 H), 7,10 až 7,80 (přibližně 3 H), 7,85 až 8,15 (m, 4 H), 8,71 (s, 1 H), 8,94 (m, 1 H)

Tabulka II (pokračování)

pří- klad	rozpouštědlo	¹ H NMR spektrum (100 MHz)
2bL	DMSO-d ₆ /TFA-d ₂	0,87 (d, J = 5,6 Hz, 6 H), 1,38 (s, 12 H), 3,80 až 4,70 (m, 6 H), 7,15 až 7,90 (m, 3 H), 8,05 (d, J = 11,3 Hz, 1 H), 8,78 (s, 1 H)
3bL	DMSO-d ₆ /TFA	0,89 (d, J = 5,3 Hz, 6 H), 1,57 (m, 3 H), 3,67 (m, 1 H), 4,02 (m, 2 H), 4,42 (m, 3 H), 7,19 až 7,86 (m, 3 H), 8,03 (d, J = 11,2 Hz, 1 H), 8,16 (široký signál, 3 H), 8,74 (s, 1 H), 8,99 (m, 1 H)
4bL	DMSO-d ₆ /TFA	0,87 (d, J = 5,1 Hz, 6 H), 1,54 (m, 3 H), 3,60 až 4,70 (přibližně 6 H), 7,15 až 7,80 (m, 3 H), 8,03 (d, J = 11,2 Hz, 1 H), 8,16 (široký signál, 3 H), 8,75 (s, 1 H), 9,35 (m, 1 H)
2bG	DMSO-d ₆ /TFA-d ₂	1,33 (s, 9 H), 3,49 (s, 2 H), 3,80 až 4,70 (m, 5 H), 7,10 až 7,80 (m, 3 H), 7,99 (d, J = 10,6 Hz, 1 H), 8,73 (s, 1 H)
3bG	DMSO-d ₆ /TFA	3,53 (d, J = 5,9 Hz, 2 H), 3,65 až 4,70 (přibližně 5 protonů), 7,15 až 7,80 (m, 3 H), 7,80 až 8,15 (přibližně 4 H, δ = 8,03, d, J = 11,3 Hz), 8,77 (s, 1 H), 8,97 (m, 1 H)
4bG	DMSO-d ₆ /TFA	3,51 (d, J = 5,9 Hz, 2 H), 3,70 až 4,80 (přibližně 5 protonů), 7,05 až 7,80 (m, 3 H), 7,80 až 8,15 (přibližně 4 H, δ = 7,98, d, J = 11,3 Hz), 8,70 (s, 1 H), 9,00 (m, 1 H)
2ca	DMSO-d ₆ /TFA-d ₂	0,85 až 1,28 (přibližně 7 H), 1,54 (s, 3 H), 3,79 až 4,60 (přibližně 6 H), 5,00 (s, 2 H), 7,30 (s, 5 H), 7,64 (d, J = 13,1 Hz, 1 H), 8,55 (s, 1 H)

Tabulka II (pokračování)

pří- klad	rozpouštědlo	¹ H NMR spektrum (100 MHz)
3ca	DMSO-d ₆ /TFA	1,15 (m, 4 H), 1,36 (d, J = 6,5 Hz, 3 H), 1,57 (s, 3 H), 3,65 až 4,70 (přibližně 6 H), 7,67 (d, J = 11,4 Hz, 1 H), 8,05 (široký signál, 3 H), 8,56 (s, 1 H), 8,90 (m, 1 H)
4ca	DMSO-d ₆ /TFA	1,12 (m, 4 H), 1,34 (d, J = 5,5 Hz, 3 H), 1,55 (s, 3 H), 3,70 až 4,70 (přibližně 6 H), 7,68 (d, J = 12,7 Hz, 1 H), 8,01 (široký signál, 3 H), 8,55 (s, 1 H), 8,79 (m, 1 H)
2da	DMSO-d ₆ /TFA-d ₂	0,75 až 1,34 (přibližně 7 H), 1,50 (s, 3 H), 3,84 až 4,64 (přibližně 6 H), 4,98 (s, 2 H), 7,25 (s, 5 H), 7,69 (d, J = 12,9 Hz, 1 H), 8,68 (s, 1 H)
3da	DMSO/TFA	0,90 až 1,20 (m, 4 H), 1,37 (d, J = = 7,0 Hz, 3 H), 1,57 (s, 3 H), 3,81 (m, 1 H), 4,10 až 4,70 (přibližně 5 H), 7,75 (d, J = 13,7 Hz, 1 H), 8,1 (m, 3 H), 8,72 (s, 1 H), 9,08 (m, 1 H)
4da	DMSO-d ₆ /TFA	0,90 až 1,20 (m, 4 H), 1,36 (d, J = = 6,9 Hz, 3 H), 1,56 (s, 3 H), 3,80 (m, 1 H), 4,10 až 4,70 (přibližně 5 H), 7,75 (d, J = 13,3 Hz, 1 H), 8,0 (m, 3 H), 8,70 (s, 1 H), 9,00 (m, 1 H)
2ea	DMSO-d ₆ /TFA-d ₂	1,15 (přibližně 6 H), 3,60 až 4,45 (při- bližně 5 H), 4,97 (s, 2 H), 5,74 (d, J = = 7,3 Hz, 1 H), 7,10 až 7,80 (přibližně 8 H, (δ = 7,27, s, 5 H)), 8,69 (s, 1 H)
3ea	DMSO-d ₆ /TFA	1,32 (přibližně 6 H), 3,60 až 4,50 (při- bližně 5 H), 5,75 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,10 až 7,60 (přibližně 3 H), 7,86 (d, J = 12,7 Hz, 1 H), 8,10 (široký signál, 3 H), 8,64 (s, 1 H), 8,75 (m, 1 H)

Tabulka II (pokračování)

pří- klad	rozpouštědlo	¹ H NMR spektrum (100 MHz)
4ea	DMSO-d ₆ /TFA	1,33 (přibližně 6 H), 3,60 až 4,50 (přibližně 5 H), 5,76 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,10 až 7,60 (přibližně 3 H), 7,87 (d, J = 12,7 Hz, 1 H), 8,10 (široký signál, 3 H), 8,65 (s, 1 H), 8,76 (m, 1 H)
2bN	DMSO-d ₆ /TFA-d ₂	0,81 (m, 3 H), 1,00 až 1,70 (přibližně 13 H (δ = 1,33, s, 9 H)), 3,70 až 4,70 (přibližně 6 H), 7,10 až 7,85 (přibližně 3 H), 8,01 (d, J = 11,3 Hz, 1 H), 8,75 (s, 1 H)
3bN	DMSO-d ₆ /TFA	0,82 (m, 3 H), 1,28 (m, 2 H), 1,61 (m, 2 H), 3,60 až 4,70 (přibližně 7 H), 7,10 až 7,85 (přibližně 3 H), 7,94 (d, J = 11,3 Hz, 1 H), 8,10 (m, 3 H), 8,70 (m, 1 H), 9,01 (m, 1 H)
4bN	DMSO-d ₆ /TFA	0,86 (t, J = 6,9 Hz, 3 H), 1,22 (m, 2 H), 1,64 (m, 2 H), 3,60 až 4,70 (přibližně 6 H), 7,10 až 7,85 (přibližně 3 H), 8,04 (d, J = 11,3 Hz, 1 H), 8,12 (m, 3 H), 8,75 (s, 1 H), 9,11 (m, 1 H)
2aa	DMSO-d ₆ /TFA-d ₂	1,03 (m, 4 H), 1,19 (d, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,54 (d, J = 6,0 Hz, 3 H), 3,57 (m, 1 H), 3,85 až 4,80 (přibližně 5 H), 4,96 (s, 2 H), 7,23 (s, 5 H), 7,85 (d, J = 11,5 Hz, 1 H), 8,53 (s, 1 H)
3aa	DMSO-d ₆ /TFA	1,08 (m, 4H), 1,35 (d, J = 6,6 Hz, 3 H), 1,59 (d, J = 6,1 Hz, 3 H), 3,50 až 4,80 (přibližně 6 H), 7,95 (d, J = 11,9 Hz, 1 H), 8,11 (m, 3 H), 8,55 (s, 1 H), 8,93 (m, 1 H)

Tabulka II (pokračování)

pří- klad	rozpouštědlo	¹ H NMR spektrum (100 MHz)
4aa	DMSO-d ₆ /TFA	1,07 (m, 4 H), 1,36 (d, J = 7,0 Hz, 3 H), 1,58 (d, J = 6,0 Hz, 3 H), 3,50 až 4,80 (přibližně 6 H), 7,91 (d, J = 11,5 Hz, 1 H), 8,04 (m, 3 H), 8,54 (s, 1 H), 8,95 (m, 1 H)
2ba	DMSO-d ₆ /TFA-d ₂	1,18 (d, J = 7,0 Hz, 3 H), 3,70 až 4,70 (přibližně 6 H), 4,99 (s, 2 H), 7,10 až 7,80 (přibližně 8 H (J = 7,28, s, 5 H)), 7,98 (d, J = 11,3 Hz, 1 H), 8,71 (s, 1 H)
3ba	DMSO-d ₆ /TFA	1,32 (d, J = 7,0 Hz, 3 H), 3,70 až 4,15 (m, 3 H), 4,15 až 4,70 (m, 3 H), 7,10 až 7,80 (přibližně 3 H), 8,00 (d, J = 11,1 Hz, 1 H), 8,13 (široký signál, 3 H), 8,71 (s, 1 H), 9,08 (m, 1 H)
4ba	DMSO-d ₆ /TFA	1,31 (d, J = 6,5 Hz, 3 H), 3,70 až 4,70 (m, 6 H), 7,10 až 7,80 (přibližně 3 H), 7,85 až 8,15 (m, 4 H), 8,70 (s, 1 H), 8,93 (m, 1 H)
2fa	DMSO-d ₆ /TFA-d ₂	1,12 (m, 4 H), 1,22 (d, J = 7,0 Hz, 3 H), 1,60 (d, J = 6,1 Hz, 3 H), 3,61 (m, 1 H), 3,85 až 4,70 (přibližně 5 H), 5,02 (s, 2 H), 7,31 (s, 5 H), 7,98 (d, J = 11,5 Hz, 1 H), 8,57 (s, 1 H)
3fa	DMSO-d ₆ /TFA	1,16 (m, 4 H), 1,39 (d, J = 7,0 Hz, 3 H), 1,65 (d, J = 6,2 Hz, 3 H), 3,55 až 4,00 (m, 2 H), 4,00 až 4,80 (přibližně 4 H), 8,02 (d, J = 11,6 Hz, 1 H), 8,15 (široký signál, 3 H), 8,60 (s, 1 H), 8,95 (m, 1 H)
4fa	DMSO-d ₆ /TFA	1,11 (m, 4 H), 1,39 (d, J = 7,0 Hz, 3 H), 1,64 (d, J = 6,2 Hz, 3 H), 3,50 až 4,00 (m, 2 H), 4,00 až 4,80 (přib-

Tabulka II (pokračování)

pří- klad	rozpouštědlo	¹ H NMR spektrum (100 MHz)
		ližně 4 H), 8,01 (d, J = 11,5 Hz, 1 H), 8,17 (široký signál, 3 H), 8,59 (s, 1 H), 8,97 (m, 1 H)
2aAA	DMSO-d ₆ /TFA-d ₂ (300 MHz)	0,90 až 1,26 (m, 13 H), 1,56 (d, J = = 6 Hz, 3 H), 3,55 (m, 1 H), 3,98 (m, 1 H), 4,2 (m, 3 H), 4,45 (m, 1 H), 4,58 (m, 1 H), 4,78 a 4,85 (system AB, J = 12,0 Hz, 2 H), 7,87 (d, J = 12,0 Hz, 1 H), 8,47 (s, 1 H)
3eAA	DMSO-d ₆ /TFA	0,9 až 1,4 (m, 13 H), 1,60 (d, J = = 5,74 Hz, 3 H), 3,5 až 4,8 (m, 7 H), 7,85 až 8,20 (m, 4 H (δ = 8,00, d, J = 11,2 Hz)), 8,56 (s, 1 H), 8,63 (široký signál, 2 H)
4eAA	DMSO-d ₆ /TFA	0,9 až 1,5 (m, 13 H), 1,61 (d, J = = 6,2 Hz, 3 H), 3,5 až 4,7 (m, 7 H), 7,88 (d, J = 11,2 Hz, 1 H), 8,05 (m, 3 H), 8,4 až 8,6 (m, 3 H, (δ = 8,52, s))
2eA	DMSO-d ₆ /TFA-d ₂	1,20 (m, 6 H), 3,60 až 4,40 (m, 5 H), 4,97 (s, 2 H), 5,74 (d, J = 6,7 Hz, 1 H), 7,10 až 8,00 (m, 9 H, (δ = 7,26, s), (δ = 7,88, d, J = 11,56 Hz)), 8,71 (s, 1 H)
3ea	DMSO-d ₆ /TFA	1,28 (m, 6 H), 2,40 (m, 2 H), 4,15 (m, 3 H), 5,74 (d, J = 7,0 Hz, 1 H), 7,10 až 8,3 (m, 7 H (δ = 7,87, d, J = 12,7 Hz)), 8,65 (s, 1 H), 8,75 (m, 1 H)
4eA	DMSO-d ₆ /TFA	1,26 (m, 6 H), 2,21 (s, 3 H), 5,71 (d, J = 7,3 Hz, 1 H), 7,00 až 8 (m, 11 H, (δ = 7,08 a 7,51, AB systém, J = 8,2 Hz), (δ = 7,85, d, J = 13,0 Hz)), 8,60 (s, 1 H), 8,75 (m, 1 H)
2eN	DMSO-d ₆ /TFA-d ₂	0,77 (m, 3 H), 0,95 až 1,60 (m, 16 H, (δ = 1,28, s)), 3,75 (m, 2 H), 4,1 (m, 3 H), 5,72 (d, J = 7,0 Hz, 1 H), 7,10 až

Tabulka II (dokončení)

pří- klad	rozpouštědlo	¹ H NMR spektrum (100 MHz)
		7,95 (m, 4 H, (δ = 7,83, d, J = 12,6 Hz)), 8,61 (s, 1 H)
3eN	DMSO-d ₆ /TFA	7,77 (m, 3 H), 1,23 (m, 5 H), 1,64 (m, 2 H), 3,59 (m, 2 H), 4,11 (m, 3 H), 5,68 (d, J = 7,0 Hz, 1 H), 7,00 až 8,10 (m, 6 H. (δ = 7,72, d, J = 12,0 Hz)), 8,58 (s, 1 H), 8,74 (m, 1 H)
4eN	DMSO-d ₆ (300 MHz)	0,86 (t, J = 7,6 Hz, 3 H), 1,29 (m, 5 H), 1,63 (m, 2 H), 2,28 (s, 3 H), 3,60 až 3,80 (m, 2 H), 4,00 až 4,20 (m, 2 H), 4,40 (m, 1 H), 5,75 (d, J = 7,0 Hz, 1 H), 7,09 a 7,47 (AB systém, J = 8,0 Hz, 4 H), 7,43 (m, 1 H), 7,74 (m, 1 H), 7,85 až 8,00 (m, 2 H, (δ = 7,95, d, J = = 12,0 Hz)), 8,05 (široký signál, 2 H), 8,79 a 8,81 (dvakrát singlet, 1 H), 8,93 (m, 1 H)

Rozpustnost: Velký počet sloučenin podle vynálezu vykazuje zvýšenou rozpustnost ve vodě a také zvýšenou rozpustnost při pH 7,4 při srovnávání s referenčními sloučeninami. Zvýšená rozpustnost při fyziologickém pH může podporovat absorpci produktu. Vysoká rozpustnost ve vodě umožňuje, aby se sloučenina podávala parenterálně.

Tabulka III

pří- klad	A	sůl	rozpustnost ve vodě (μ g/ml)	rozpustnost při pH 7,4 (μ g/ml)
1a	H	-	23,0	16,5
4aA	Ala	HCl	více než 500	více než 500
4aL	Leu	HCl	více než 500	více než 500
1b	H	-	3,0	3,7
4bA	Ala	HCl	128,4	66,9
4bG	Gly	HCl	více než 500	7,6
4bL	Leu	HCl	více než 500	23,1

Tabulka III (pokračování)

pří- klad	A	sůl	rozpuštnost ve vodě (µg/ml)	rozpuštnost při při pH 7,4 (µg/ml)
4aa	D-Ala	HCl	494,9	385,6
4fa	D-Ala	HCl	více než 500	více než 500
4aAA	Ala-	HCl	více než 500	více než 500
	Ala			
4eA	Ala	TsOH	více než 500	více než 500
4eN	Nval	TsOH	více než 500	více než 500

Antimikrobiální farmakologická účinnost těchto slouče-
nin byla studována podle dále uvedených odkazů. Antimikro-
biální farmakologická účinnost (G. L. Daguet a Y. A. Chab-
bect: Techniques en bactériologie, díl 3., Flammarion Médi-
cine-Sciences, Paris 1972 a W. B. Hugo a A. D. Rusell:
Pharmaceutical Microbiology, Blackwell Scientific Publi-
cations, London, 1977.).

Kultivační médium a rozpouštědlo: agar s antibiotiky
č. 1 (Oxoid CM 327), trypton-sojová živná půda (Oxoid CM
129), Ringerův 1/4 fyziologický roztok (Oxoid BR 52) a
dextrosový agar (BBL 11165).

Mikroorganismy: Bacillus subtilis (ATCC 6633), Citro-
bacter freundii (ATCC 112606), Enterobacter aerogenes (ATCC
15038), Enterobacter cloacae (ATCC 23355), Bacillus cereus
(ATCC 1178), Escherichia coli (ATCC 10799), Escherichia coli
(ATCC 23559), Klebsiella pneumoniae (ATCC 10031), Proteus
vulgaris (ATCC 8427), Morg. morganii (ATCC 8019), Pseudomonas
aeruginosa (ATCC 9721), Pseudomonas aeruginosa (ATCC 10145),
Salmonella typhimurium (ATCC 14028), Salmonella typhimurium
(ATCC 6539), Serratia marcescens (ATCC 13880), Shigella flex-
nerii (ATCC 12022), Staphylococcus aureus (ATCC 25178),
Staphylococcus epidermis (ATCC 155-1) a Staphylococcus
faecalis (ATCC 10541).

Příprava inokulátů: každý mikroorganismus se vyseje ja-
ko proužek do zkumavek s agarem s antibiotiky č. 1 a inkubuje

se 10 hodin při 37 °C. Vezme se kultivační očko, vyseje se do tripton-sojového kultivačního media a inkubuje se 10 hodin při 37 °C. Získaná kultura se zředí na 1/4 Ringerovým fyziologickým roztokem. Získá se tak standardní suspence 10^{-10} / μ fc/ml pro každý organismus (inokulát).

Medium, které obsahuje deriváty obecného vzorce I, se připraví následujícím způsobem: Začne se s roztokem 100 μ g/ml. Každý produkt se ředí dextrosovým agarem (předem roztaveným a udržovaným na 50 °C) postupnými zředěními tak, aby se získaly následující koncentrace: 64, 32, 16, 8, 4, 2, 1, 0,5, 0,25 a 0,125 μ g derivátu na 1 mililitr media.

Potom se každá koncentrace každého produktu v množství po 10 ml media distribuuje do Petriho misek o průměru 10 cm. Použije se tolik misek, kolik mikroorganismů se testuje.

Jakmile se medium ochladí, do misek se vysejí inokuláty v množství 0,4 ml na misku. Rozetřou se Dri^{gl}askyho smyčkou a supernatant se odebere. Misky s vyšetými mikroorganismy se inkubují dvacet hodin při 37 °C.

Získané výsledky jsou uvedeny v následujících tabulkách IV, V a VI. Koncentrace jsou uvedeny v mikrogramech na mililitr.

Tabulka IV

mikroorganismus	příklady				
	pipemidová kyselina	4aA	4aL	4bA	4bL
Bacillus subtilis ATCC 6633	8	0,12	0,12	0,5	0,25
Bacilus cereus ATCC 11778	16	1	0,12	4	0,5
Streptococcus faecalis ATCC 10541	více než 64	8	2	8	1
Staphylococcus aureus ATCC 25178	64	0,5	0,25	1	4
Staphylococcus epider- mis, ATCC 155-1	64	0,5	0,25	4	1

Tabulka IV (pokračování)

mikroorganismus	příklady				
	pipemidová kyselina	4aA	4aL	4bA	4bL
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 9721	32	4	2	8	4
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 10145	32	8	8	16	8
<i>Citrobacter freundii</i> ATCC 11606	4	0,25	0,12	1	1
<i>Morg. morganii</i> ATCC 8019	8	0,5	0,25	2	2
<i>Proteus vulgaris</i> ATCC 8427	16	1	0,25	8	2
<i>Klebsiella pneumoniae</i> ATCC 10031	2	0,06	0,06	1	0,12
<i>Salmonella typhimurium</i> ATCC 14028	8	0,5	0,12	2	1
<i>Salmonella typhi</i> ATCC 6539	4	0,5	0,12	1	1
<i>Escherichia coli</i> ATCC 10799	16	0,5	0,12	2	1
<i>Escherichia coli</i> ATCC 23559	2	0,12	0,06	1	0,25
<i>Enterobacter aerogenes</i> ATCC 15038	32	0,5	0,12	1	0,5
<i>Enterobacter cloacae</i> ATCC 23355	8	0,12	0,12	1	0,5
<i>Serratia marcescens</i> ATCC 13880	16	1	0,25	8	2
<i>Shigella flexnerii</i> ATCC 12022	4	0,12	0,06	1	0,25

Tabulka V

mikroorganismus	příklady			
	4bG	4ca	4bN	4aa
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	1	0,25	0,25	0,12
<i>Bacillus cereus</i> ATCC 11778	1	1	0,5	0,5

Tabulka V (pokračování)

mikroorganismus	příklady			
	4bG	4ca	4bN	4aa
Streptococcus faecalis ATCC 10541	16	8	4	1
Staphylococcus aureus ATCC 25178	1	0,5	4	0,25
Staphylococcus epidermidis ATCC 155-1	2	0,5	2	1
Pseudomonas aeruginosa ATCC 9721	16	4	4	4
Pseudomonas aeruginosa ATCC 10145	vice než 32	16	16	8
Citrobacter freundii ATCC 11606	1	1	1	0,5
Morg. morganii ATCC 8019	4	1	2	2
Proteus vulgaris ATCC 8427	8	2	4	2
Klebsiella pneumoniae ATCC 10031	1	0,25	0,12	0,5
Salmonella typhimurium ATCC 14028	4	1	1	1
Salmonella typhi ATCC 6539	1	0,5	1	0,5
Escherichia coli ATCC 10799	2	1	2	1
Escherichia coli ATCC 23559	0,5	0,5	0,25	0,25
Enterobacter aerogenes ATCC 15038	1	1	1	0,5
Enterobacter cloacae ATCC 23355	1	0,5	0,5	0,25
Serratia mercens ^(ste) ATCC 13880	16	2	2	4
Shigella flexnerii ATCC 12022	0,5	0,25	0,12	0,12

Tabulka VI

mikroorganismus	příklady			
	4fa	4aAA	4eA	4eN
Bacillus subtilis ATCC 6633	0,5	1	0,5	0,25
Bacillus cereus ATCC 11778	1	16	1	0,5
Streptococcus faecalis ATCC 10541	1	vice než 16	8	4
Staphylococcus aureus ATCC 25178	1	4	1	0,5
Staphylococcus epidermidis ATCC 12228	0,25	8	16	0,5
Pseudomonas aeruginosa ATCC 9721	vice než 16	vice než 16	8	4
Pseudomonas aeruginosa ATCC 10145	vice než 16	vice než 16	8	16
Citrobacter freundii ATCC 11606	4	2	2	2
Morg. morganii ATCC 8019	8	4	4	4
Proteus vulgaris ATCC 8427	8	8	16	8
Klebsiella pneumoniae ATCC 10031	8	8	2	0,25
Salmonella typhimurium ATCC 14028	4	2	2	1
Salmonella typhi ATCC 6539	4	2	2	0,5
Escherichia coli ATCC 10799	4	2	2	0,5
Escherichia coli ATCC 23559	1	2	1	0,5
Enterobacter aerogenes ATCC 15038	4	2	2	2
Enterobacter cloacae ATCC 23355	4	2	2	1

Tabulka VI (pokračování)

Mirkoorganismus	příklady			
	4fa	4aAA	4eA	4eN
Serratia marcescens ATCC 13880	16	8	8	16
Shigella flexnerii ATCC 12022	1	2	0,5	0,5

Při léčení lidí je ovšem podávaná dávka funkcí vnímavosti infekčního kmene, povahy podávané sloučeniny a způsobu podávání. Obvykle bude mezi přibližně 0,200 a přibližně 300 mg na každý kilogram hmotnosti za den. Deriváty podle vynálezu se podávají například ve formě tablet, roztoků, suspenzí a nebo želatinových tobolek.

Následují tři příklady farmaceutických prostředků se sloučeninami podle tohoto vynálezu, které jsou zde uvedeny jako příklady.

Příklad složení tablety:

sloučenina z příkladu 4aL	250 mg
mikrokrystalická celulosa	69 mg
povidon	15 mg
pšeničný škrob	36 mg
koloidní oxid křemičitý	2 mg
stearát hořečnatý	<u>3 mg</u>
hmotnost tablety:	375 mg

Příklad složení želatinové tobolky:

sloučenina z příkladu 4aL	250 mg
polyoxyethyl ^{en} ovaný glycerid	85 mg
behenát glycerinu	<u>15 mg</u>
měkká želatina (excipient) q.s.	450 mg

Příklad injektovatelného prostředku:

sloučenina z příkladu 4aL	100 mg
1M kyselina chlorovodíková q.s.	<u>pH 3 až 4</u>
voda pro injekci q.s.	10 ml

č.j.	007911
DOŠLO	24. II. 93
URAD PRŮMYŠLOVÉHO VLASTNICTVÍ	
Přil.	

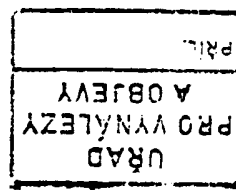
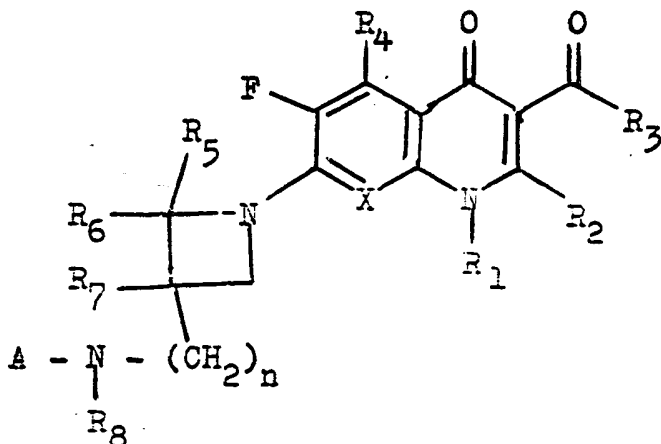
Průmyslové využitelnost

Pyridonové deriváty, použitelné v humánním a veterinárním lékařství při profylaxi a léčení lokálních a systémových infekcí anaerobními nebo aerobními, grampozitivními nebo gramnegativními patogeny, se vyznačují zvýšenou rozpustností v prostředí s fyziologickou hodnotou pH a ve vodě a vynikající biodostupností a jsou aplikovatelné parenterální cestou.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

Pyridonové deriváty

1. Sloučeniny obecného vzorce I



v němž

X znamená atom dusíku, atom uhlíku navázaný na atom vodíku (C-H), atom uhlíku navázaný na atom halogenu (C-Y), kde Y znamená atom fluoru, chloru nebo bromu, atom uhlíku navázaný na hydroxylovou skupinu (C-OH) nebo alkoxy skupinu (C-O-alkyl), atom uhlíku navázaný na alkylovou skupinu (C-alkyl), atom uhlíku navázaný na halogenovanou alkylovou skupinu (C-CF₃) nebo atom uhlíku navázaný na alkyloaminovou skupinu (C-NH-alkyl),

R₁ znamená nižší alkylovou skupinu, nižší cykloalkylovou skupinu, nižší halogenalkylovou skupinu, hydroxyalkylovou skupinu, vinylovou skupinu, arylovou skupinu nebo arylovou skupinu substituovanou jedním nebo více atomy fluoru a nebo alkyloaminovou skupinu (NH-alkyl),

R₂ znamená atom vodíku nebo nižší alkylovou skupinu,

R₃ znamená hydroxylovou skupinu nebo nižší alkoxy skupinu s jedním až čtyřmi atomy uhlíku,

R₄ znamená atom vodíku, atom fluoru, nižší alkylovou skupinu, nitroskupinu, aminovou skupinu nebo substituovanou aminovou skupinu,

R₅, R₆ a R₇ znamenají atom vodíku nebo nižší alkylovou skupinu, podle povahy a vzájemné polohy mohou mít azetidínové substituenty až dvě chirální centra, každé z nich může mít buď "R" nebo "S" konfiguraci,

R₈ znamená atom vodíku nebo nižší alkylovou skupinu,

n znamená číslo, kterým může být číslo nula nebo jedna,

X a R₁ mohou společně tvořit vazbu representovanou sku-

pinou $C-CH_2-CH_2-CH-R_9$ nebo $C-O-CH_2-CH-R_9$ nebo $C-S-CH_2-CH-R_9$, v nichž R_9 znamená atom vodíku, nižší alkylovou skupinu nebo nižší halogenalkylovou skupinu a které v posledních dvou případech mají chirální centrum s konfigurací "R" nebo "S",

R_1 a R_2 mohou společně tvořit vazbu reprezentovanou skupinou obecného vzorce $-CHR_{10}-S-$, v němž R_{10} znamená atom vodíku nebo nižší alkylovou skupinu a nebo nižší halogenalkylovou skupinu, ve dvou posledně jmenovaných případech mají jedno chirální centrum s "R" nebo "S" konfigurací,

R_2 a R_3 mohou společně tvořit vazbu reprezentovanou skupinou obecného vzorce $-S-NH-$,

A znamená solubilizující skupinu, která znamená zbytek aminokyseliny nebo polypeptidový řetězec sestávající ze dvou až čtyř nebo více zbytků aminokyselin, které jsou navzájem kovalentně vázány peptidovými vazbami,

mezi zbytky aminokyselin podle tohoto vynálezu patří dvacet přírodních aminokyselin, které ^{jsou} označovány třípísmennými symboly a také další aminokyseliny, jako je například norvalin (Nva), homoserin, 4-hydroxyprolin, hydroxy-lysin a ornithin a

stereochemická konfigurace aminokyselin podle tohoto vynálezu může být D- nebo L- nebo může jít o směs obou konfigurací, při čemž je výhodné použití zbytku aminokyselin s konfigurací L-,

a jejich farmaceuticky přijatelné soli.

Pyridonové deriváty

2. ~~Sloučeniny~~ obecného vzorce I podle bodu 1, které jsou vybrány z následující skupiny:

- 7-[(2S,3R)-2-methyl-3-N-CBZ-Ala-amino-1-azetidinyll-1-cyklopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naftyridin-3-karboxylová kyselina,

- 7-[(2S,3R)-2-methyl-3-Ala-amino-1-azetidinyll-1-cyklopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naftyridin-3'-karboxylová kyselina,

- hydrochlorid 7-[(2S,3R)-2-methyl-3-Ala-amino-1-azetidinyll-1-cyklopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naftyridin-3-karboxylové kyseliny,

- 7-[(2S,3R)-2-methyl-3-N-terc.BOC-Leu-amino-1-azetidinyll-

- 1-cyklopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naftyridin-3-karboxylová kyselina,
- 7-[(2S,3R)-2-methyl-3-Leu-amino-1-azetidinyll]-1-cyklopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naftyridin-3-karboxylová kyselina,
- hydrochlorid 7-[(2S,3R)-2-methyl-3-Leu-amino-1-azetidinyll]-1-cyklopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naftyridin-3-karboxylové kyseliny,
- 7-(3-N-CBZ-Ala-amino-1-azetidinyll)-1-(2,4-difluorfenyl)-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naftyridin-3-karboxylová kyselina,
- 7-(3-Ala-amino-1-azetidinyll)-1-(2,4-difluorfenyl)-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naftyridin-3-karboxylová kyselina,
- hydrochlorid 7-(3-Ala-amino-1-azetidinyll)-1-(2,4-difluorfenyl)-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naftyridin-3-karboxylové kyseliny,
- 7-(3-N-terc.BOC-Leu-amino-1-azetidinyll)-1-(2,4-difluorfenyl)-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naftyridin-3-karboxylová kyselina,
- 7-(3-Leu-amino-1-azetidinyll)-1-(2,4-difluorfenyl)-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naftyridin-3-karboxylová kyselina,
- hydrochlorid 7-(3-Leu-amino-1-azetidinyll)-1-(2,4-difluorfenyl)-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naftyridin-3-karboxylové kyseliny,
- 7-(3-N-terc.BOC-Gly-amino-1-azetidinyll)-1-(2,4-difluorfenyl)-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naftyridin-3-karboxylové kyseliny,
- 7-(3-Gly-amino-1-azetidinyll)-1-(2,4-difluorfenyl)-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naftyridin-3-karboxylová kyselina,
- hydrochlorid 7-(3-Gly-amino-1-azetidinyll)-1-(2,4-difluorfenyl)-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naftyridin-3-karboxylové kyseliny,
- 7-(3-methyl-3-N-CBZ-D-Ala-amino-1-azetidinyll)-1-cyklopropyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylová kyselina,
- 7-(3-methyl-D-3-Ala-amino-1-azetidinyll)-1-cyklopropyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylová kyselina,

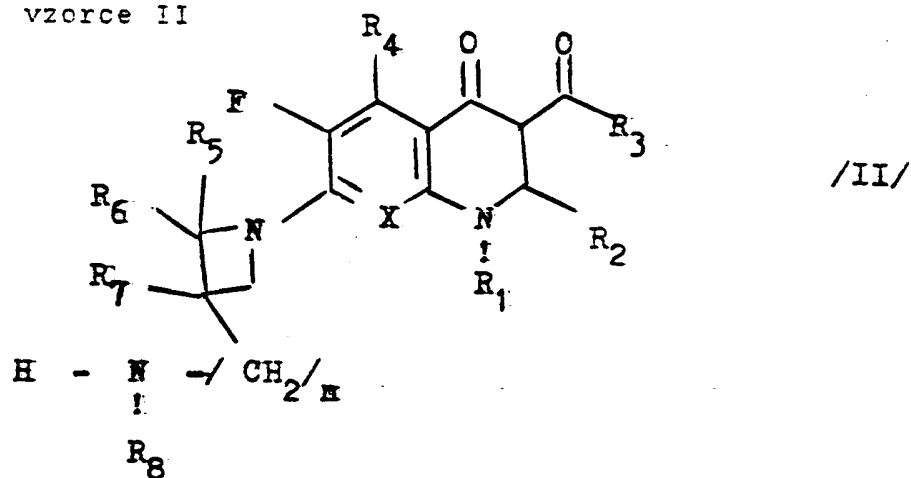
- hydrochlorid 7-(3-methyl-3-D-Ala-amino-1-azetidinyl)-1-cyklopropyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylové kyseliny,
- 7-(3-methyl-3-N-CBZ-D-Ala-amino-1-azetidinyl)-1-cyklopropyl-6-fluor-8-chlor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylová kyselina,
- 7-(3-methyl-3-D-Ala-amino-1-azetidinyl)-1-cyklopropyl-6-fluor-8-chlor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylová kyselina,
- hydrochlorid 7-(3-methyl-3-D-Ala-amino-1-azetidinyl)-1-cyklopropyl-6-fluor-8-chlor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylové kyseliny,
- 7-[(2S,3R)-2-methyl-3-N-CBZ-D-Ala-amino-1-azetidinyl]-1-(2,4-difluorfenyl)-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylová kyselina,
- 7-[(2S,3R)-2-methyl-3-D-Ala-amino-1-azetidinyl]-1-(2,4-difluorfenyl)-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylová kyselina,
- hydrochlorid 7-[(2S,3R)-2-methyl-3-D-Ala-amino-1-azetidinyl]-1-(2,4-difluorfenyl)-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylové kyseliny,
- 7-(3-N-terc.BOC-Nva-amino-1-azetidinyl)-1-(2,4-difluorfenyl)-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naftyridin-3-karboxylová kyselina,
- 7-(3-Nva-amino-1-azetidinyl)-1-(2,4-difluorfenyl)-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naftyridin-3-karboxylová kyselina,
- hydrochlorid 7-(3-Nva-amino-1-azetidinyl)-1-(2,4-difluorfenyl)-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naftyridin-3-karboxylové kyseliny,
- 7-[(2S,3R)-2-methyl-3-N-CBZ-D-Ala-amino-1-azetidinyl]-1-cyklopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naftyridin-3-karboxylová kyselina,
- 7-[(2S,3R)-2-methyl-3-D-Ala-amino-1-azetidinyl]-1-cyklopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naftyridin-3-karboxylová kyselina,
- hydrochlorid 7-[(2S,3R)-2-methyl-3-D-Ala-amino-1-azetidinyl]-1-cyklopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naftyridin-3-karboxylové kyseliny,

- 7-(3-N-CBZ-D-Ala-amino-1-azetidinyll)-1-(2,4-difluorfenyl)-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naftyridin-3-karboxylová kyselina,
- 7-(3-D-Ala-amino-1-azetidinyll)-1-(2,4-difluorfenyl)-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naftyridin-3-karboxylová kyselina,
- hydrochlorid 7-(3-D-Ala-amino-1-azetidinyll)-1-(2,4-difluorfenyl)-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naftyridin-3-karboxylová kyselina,
- 7-[(2S,3R)-2-methyl-3-N-CBZ-Ala-Ala-amino-1-azetidinyll]-1-cyklopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naftyridin-3-karboxylová kyselina,
- 7-[(2S,3R)-2-methyl-3-Ala-Ala-amino-1-azetidinyll]-1-cyklopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naftyridin-3-karboxylová kyselina,
- hydrochlorid 7-[(2S,3R)-2-methyl-3-Ala-Ala-amino-1-azetidinyll]-1-cyklopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naftyridin-3-karboxylové kyseliny,
- 7-[(2S,3R)-2-methyl-3-N-CBZ-Ala-amino-1-azetidinyll]-1-(2,4-difluorfenyl)-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolin-karboxylová kyselina,
- 7-[(2S,3R)-2-methyl-3-Ala-amino-1-azetidinyll]-1-(2,4-difluorfenyl)-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolin-karboxylová kyselina,
- p-toluensulfonát 7-[(2S,3R)-2-methyl-3-Ala-amino-1-azetidinyll]-1-(2,4-difluorfenyl)-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolin-karboxylové kyseliny,
- 7-[(2S,3R)-2-methyl-3-N-BOC-Nval-amino-1-azetidinyll]-1-(2,4-difluorfenyl)-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolin-karboxylová kyselina,
- 7-[(2S,3R)-2-methyl-3-Nval-amino-1-azetidinyll]-1-(2,4-difluorfenyl)-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolin-karboxylová kyselina a
- p-toluensulfonát 7-[(2S,3R)-2-methyl-3-Nval-amino-1-azetidinyll]-1-(2,4-difluorfenyl)-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolin-karboxylové kyseliny.

~~5. Způsob přípravy derivátů obecného vzorce I podle bodu 1 a) 2, vyznačují se tím, že se používá~~

10 minut až 24 hodin a produkt se popřípadě převádí na farmaceuticky vhodnou sůl reakcí s anorganickou nebo organickou kyselinou v rozpouštědle, například v ethanolu nebo methanolu.

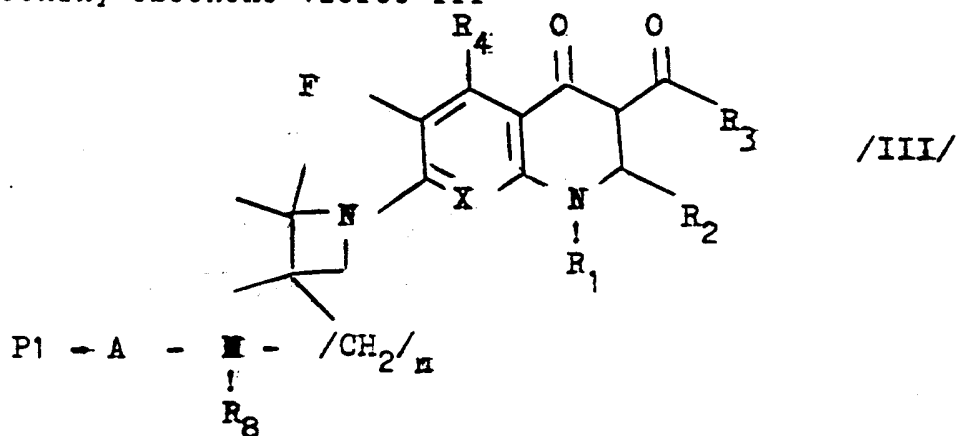
4. Způsob přípravy pyridonových derivátů obecného vzorce I a jejich farmaceuticky vhodných solí podle nároku 1 a 2, vyznačující se tím, že se nechává reagovat sloučenina obecného vzorce II



kde jednotlivé symboly mají v nároku 1 uvedený význam, se sloučeninou obecného vzorce

P1-A

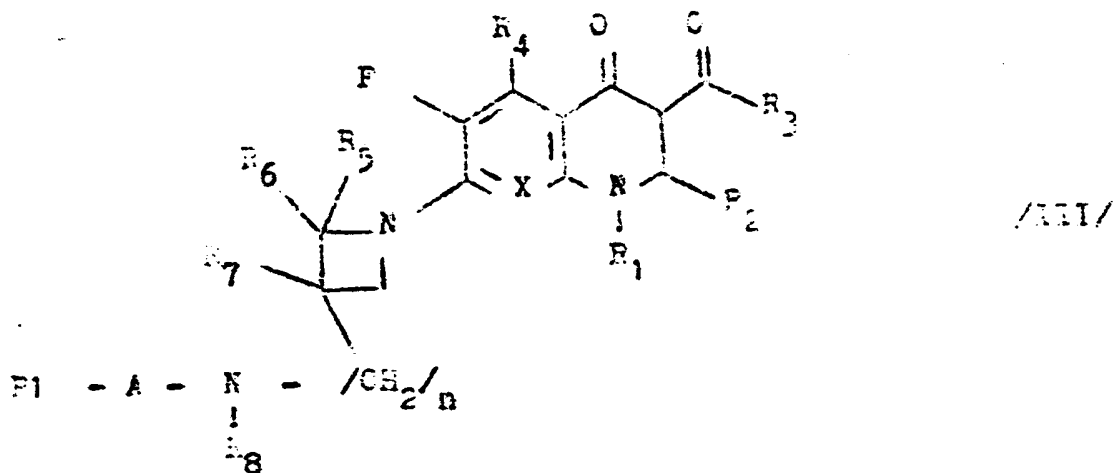
kde A má v nároku 1 uvedený význam, P1 znamená jakoukoliv chránicí skupinu funkčních skupin, používaných při syntéze peptidů, v přítomnosti kondenzačních činidel, napomáhajících vytvořit peptidovou vazbu, v přítomnosti rozpouštědla, při teplotě -15 °C až teplotě varu rozpouštědla po dobu 10 minut až 24 hodin a ze získané sloučeniny obecného vzorce III



se chránicí skupina P1 odštěpí v přítomnosti nebo nepřítomnosti

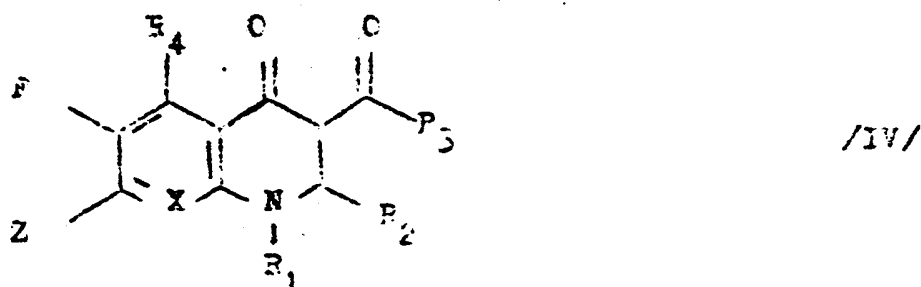
rozpuštědla při teplotě $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ až teplotě varu směsi v průběhu 10 minut až 24 hodin a produkt se popřípadě převádí na farmaceuticky vhodnou sůl reakcí s anorganickou nebo organickou kyselinou v rozpuštědle, například v ethanolu nebo methanolu.

5. Meziprodukt obecného vzorce III pro pyridonové deriváty podle nároku 1 a 2

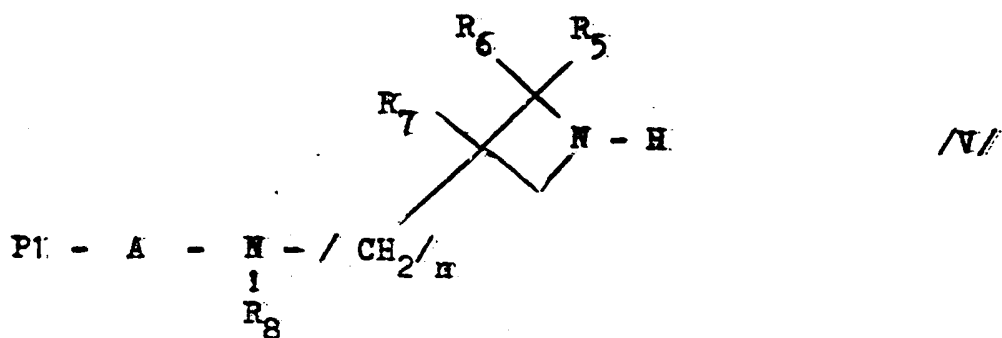


kde jednotlivé symboly mají v nároku 1 uvedený význam.

6. Způsob přípravy meziproduktu podle nároku 5 obecného vzorce III, kde jednotlivé symboly mají v nároku 5 uvedený význam, vyznačující se tím, že se nechává reagovat sloučenina obecného vzorce IV

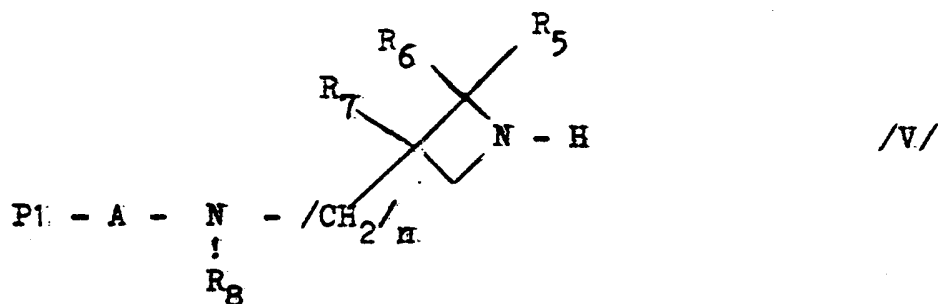


kde jednotlivé symboly mají shora uvedený význam, a Z znamená atom halogenu s výhodou atom fluoru nebo chloru s azetidinem obecného vzorce V



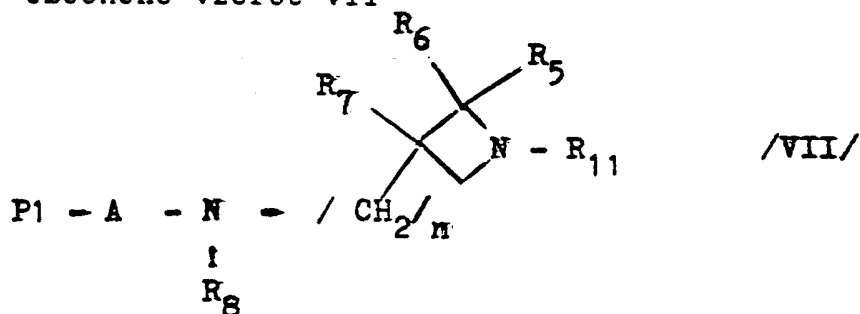
kde jednotlivé symboly mají shora uvedeny význam.

7. Meziprodukt obecného vzorce V pro pyridonové deriváty podle nároku 1 a 2



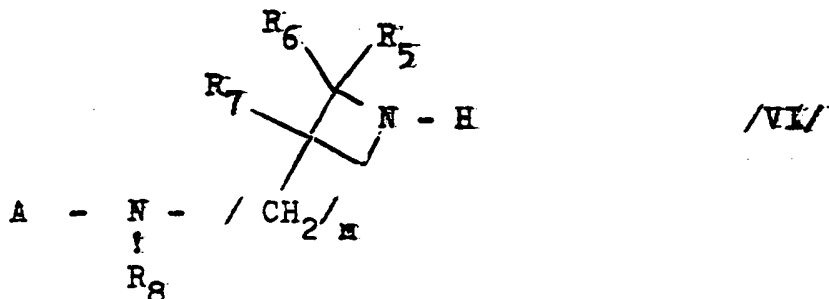
kde jednotlivé symboly mají v nároku 1 uvedený význam.

8. Způsob přípravy meziproduktu podle nároku 6 obecného vzorce V, kde jednotlivé symboly mají v nároku 6 uvedený význam, vyznačující se tím, že se podrobují hydrogenolyze sloučeniny obecného vzorce VII



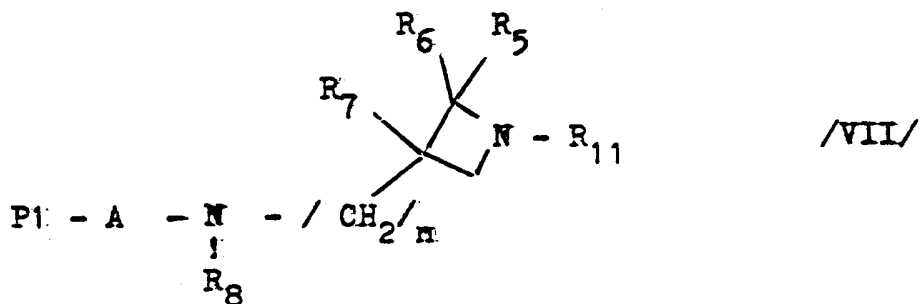
kde jednotlivé symboly mají shora uvedený význam, v přítomnosti palladiového katalyzátoru, v rozpouštědle za tlaku vodíku 0,1 až 2,0 MPa a za teploty 20 °C.

9. Meziprodukt obecného vzorce VI pro pyridonové deriváty podle nároku 1 a 2



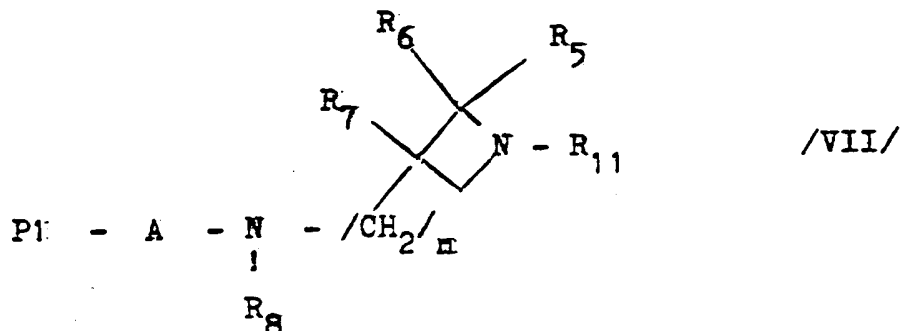
kde jednotlivé symboly mají v nároku 1 uvedený význam.

10. Způsob přípravy meziproduktu podle nároku 9 obecného vzorce VI, kde jednotlivé symboly mají v nároku 9 uvedený význam, v y - z a č u j í c í s e t í m , že se odstraňuje chránicí skupina R₁₁ a P1 ze sloučeniny obecného vzorce VII



kde jednotlivé symboly mají shora uvedený význam a R₁₁ znamená difenylmethylovou skupinu.

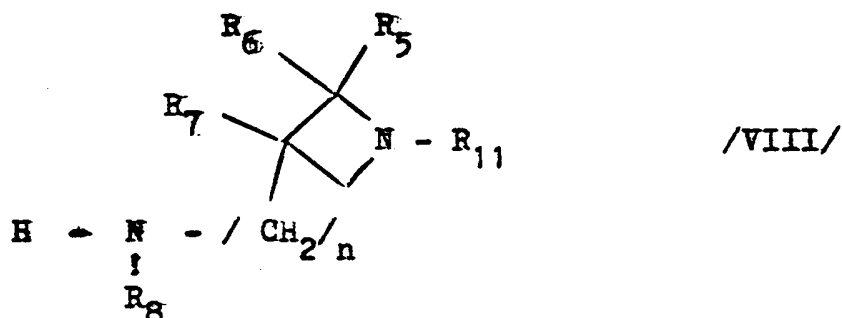
11. Meziprodukt obecného vzorce VII pro pyridonové deriváty podle nároku 1 a 2



kde jednotlivé symboly mají v nároku 1 uvedený význam.

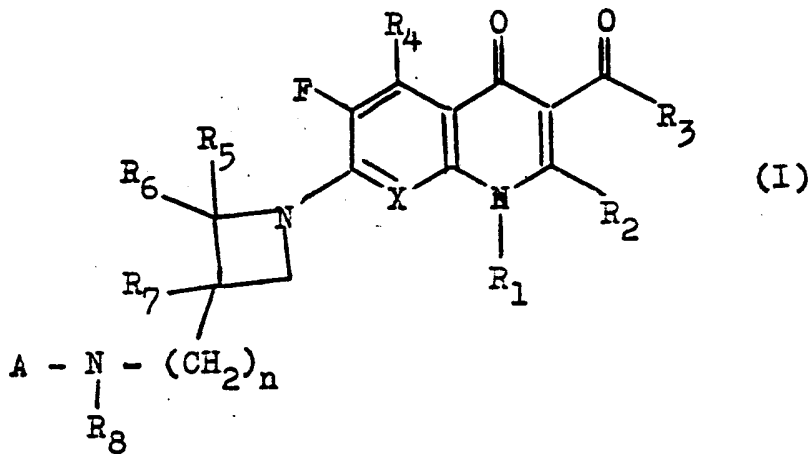
12. Způsob přípravy meziproduktu podle nároku 11 obecného

vzorci VII, kde jednotlivé symboly mají v nároku 9 uvedený význam a R_{11} znamená difenylmethylovou skupinu, v y z a č u j í c í s e t í m , že se nechává reagovat sloučenina obecného vzorce VIII



kde jednotlivé symboly mají shora uvedený význam, se sloučeninou obecného vzorce P1-A-P2 nebo se sloučeninou obecného vzorce P1-A, kde jednotlivé symboly mají v nároku 1 uvedený význam za podmínek podle nároku 3.

13. Farmaceutický prostředek pro léčení mikrobiálních infekcí, zvláště pro profylaxi a léčení lokálních a systémových infekcí aerobními nebo anaerobními, grampozitivními nebo gramnegativními patogeny v humánní a veterinární medicíně, v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje jako účinnou látku pyridonové deriváty podle nároku 1 a 2, popřípadě jejich fyziologicky vhodné soli a popřípadě farmaceuticky vhodný nosič a ředidlo.



PRIL
PROVYNALEZY A OBJEVY
URAD
12 VI 92
032808
8

Handwritten signature