

1502/01

7124

1.9-hídfős tiazolo[3,2-a]kinolin-származékok

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

K I V O N A T

A találmány tárgya (I) általános képletű 1,9-hídfős tiazolo-
[3,2-a]kinolin-származékok, ahol

- R^1 jelentése hidrogénatom, adott esetben hidroxil-, metoxi-, amino-, metil-amino- vagy dimetil-amino-csoporttal szubsztituált 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)-metil-csoport,
- X jelentése egyenes vagy elágazó láncú 1-3 szénatomos alkil- vagy ciklopropil-csoport,
- Z jelentése (a), (b) vagy (c) általános képletű csoport, ahol
- R^4 jelentése hidrogénatom, hidroxil-, $-NR^7R^8$, hidroximetil-, $-CH_2-NR^7R^8$, karboxil-, metoxi-karbonil- vagy etoxi-karbonil-csoport, ahol
- R^7 jelentése hidrogénatom, adott esetben hidroxilcsoporttal szubsztituált 1-3 szénatomos alkil-, az alkoxi-részben 1-4 szénatomos alkoxi-karbonil- vagy 1-3 szénatomos acilcsoport,
- R^8 jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport,
- R^5 jelentése hidrogénatom, egyenes vagy elágazó láncú 1-3 szénatomos alkil- vagy ciklopropil-csoport,
- R^6 jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport,
- R^3 jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport,

R^2 jelentése hidrogénatom, metil- vagy
 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{COOR}^{2'}$ -, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOR}^{2'}$ -,
 $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{CH}_3$ -, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CN}$ -csoport,
 $R^{2'}$ jelentése metil- vagy etilcsoport,
 B jelentése $-\text{CH}_2-$, O vagy vegyértékvonal.

A találmány kiterjed az (I) általános képletű vegyületek előállítására és antibakteriális szerekben történő alkalmazására is.

gyógyszeripari célokra

1547/95

4.3.2

DANUBIA SZABADALMI ÉS

VÉDJEGY IRODA KFT

Budapest

H

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

(1,9-HÍDFŐS) TIAZOLO[3,2-a]KINOLIN-SZÁRMAZÉKOK,

A találmány tárgya 1,9-hídfős tiazolo[3,2-a]kinolin-származékok, eljárás a vegyületek előállítására és a vegyületeket tartalmazó antibakteriális szerek.

Ismeretes, hogy tiazolo-kinolin-karbonsavak antibakteriális hatást mutatnak. Példaképpen erre utal az EPO 286089, EPO 387 877, EPO 472826 számú szabadalmi közzétételi irat és a Journal of Medicinal Chemistry 36, 2621 (1993) irodalom.

- Új (I) általános képletű vegyületeket találtunk, ahol
- R^1 jelentése hidrogénatom, adott esetben hidroxil-, metoxi-, amino-, metil-amino- vagy dimetil-amino-csoporttal szubsztituált 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)-metil-csoport,
- X jelentése egyenes vagy elágazó láncú 1-3 szénatomos alkil- vagy ciklopropil-csoport,
- Z jelentése (a), (b) vagy (c) általános képletű csoport, ahol R^4 jelentése hidrogénatom, hidroxil-, $-NR^7R^8$, hidroximetil-, $-CH_2-NR^7R^8$, karboxil-, metoxi-karbonil-

81459-1174/KY-me

vagy etoxi-karbonil-csoport, ahol

R^7 jelentése hidrogénatom, adott esetben hidroxilcsoporttal szubsztituált 1-3 szénatomos alkil-, az alkoxi-részben 1-4 szénatomos alkoxi-karbonil- vagy 1-3 szénatomos acilcsoport,

R^8 jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport,

R^5 jelentése hidrogénatom, egyenes vagy elágazó láncú 1-3 szénatomos alkil- vagy ciklopropil-csoport,

R^6 jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport,

R^3 jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport,

R^2 jelentése hidrogénatom, metil- vagy $-\text{CH}=\text{CH}-\text{COOR}^{2'}$ -, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOR}^{2'}$ -, $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{CH}_3$ -, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CN}$ -csoport,

$R^{2'}$ jelentése metil- vagy etilcsoport,

B jelentése $-\text{CH}_2-$, O vagy vegyértékvonal.

Az (I) általános képletű vegyületek előfordulhatnak racemátjaik, vagy enantiomer tiszta vegyületek, valamint gyógyászatilag elfogadható hidrátjaik, savaddíciós sóik és alkáli-, alkáliföldfém-, ezüst- vagy guanidinium-sóik formájában.

Az (I) általános képletű vegyületek előállítása úgy történik, hogy egy (II) általános képletű vegyületet - ahol

R^1 és X jelentése a fenti és

Y jelentése fluor- vagy klóratom -

(III) általános képletű vegyülettel - ahol

Z jelentése a fenti -

reagáltatunk, adott esetben savmegkötőszer jelenlétében.



A találmány szerinti vegyületek az ismert szerkezetű vegyületekkel összevetve jobb antibakteriális hatással rendelkeznek, különösen a gram-pozitív tartományban. Ezért humán és állatgyógyászatban hatóanyagként alkalmazhatók.

Előnyösek azok az (I) általános képletű vegyületek, ahol

R^1 jelentése hidrogénatom, adott esetben hidroxil-, metoxi-, amino-, metil-amino- vagy dimetil-amino-csoporttal szubsztituált 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)-metil-csoport,

X jelentése metil-, etil- vagy ciklopropil-csoport,

Z jelentése (a), (b) vagy (c) képletű csoport, amelyben

R^4 jelentése hidrogénatom, hidroxil-, $-NR^7R^8$ -, hidroximetil-, $-CH_2-NR^7R^8$ -csoport - ahol

R^7 jelentése hidrogénatom, adott esetben hidroxilcsoporttal szubsztituált 1-2 szénatomos alkil-, az alkoxirészben 1-4 szénatomos alkoxi-karbonil- vagy 1-3 szénatomos acilcsoport,

R^8 jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport,

R^5 jelentése hidrogénatom, egyenes vagy elágazó láncú 1-3 szénatomos alkil- vagy ciklopropil-csoport,

R^6 jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport,

R^3 jelentése hidrogénatom,

R^2 jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport,

B jelentése $-CH_2-$, O vagy vegyértékvonal -,

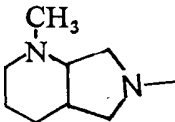
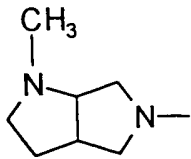
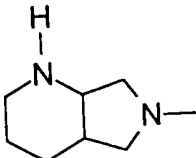
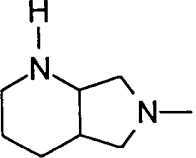
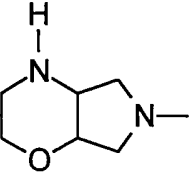
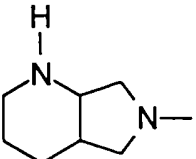
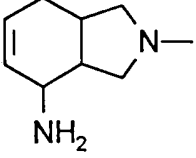
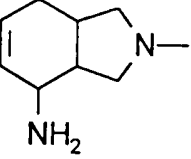
valamint ezen vegyületek gyógyászatilag elfogadható hidrátjai és savaddíciós sói és alkáli-, alkáli-földfém-, ezüst- és guanidinium-sói.

Különösen előnyös (I) általános képletű vegyületek - ahol

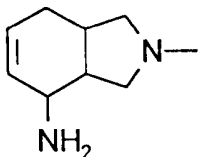
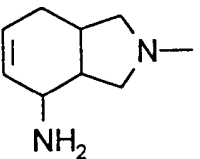
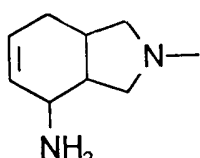
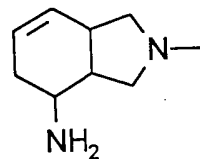
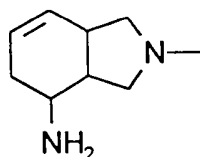
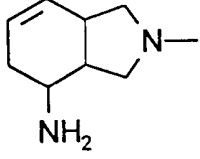
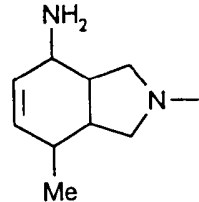
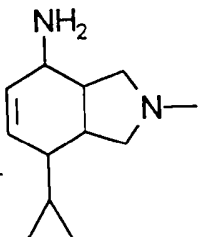
- R^1 jelentése hidrogénatom, metil- vagy etilcsoport,
 X jelentése metil- vagy etilcsoport,
 Z jelentése (a), (b) vagy (c) képletű csoport, ahol
 R^4 jelentése hidrogénatom, hidroxilcsoport, $-NR^7R^8$ -, hidroximetil-, $-CH_2-NR^7R^8$ -csoport, amelyben
 R^7 jelentése hidrogénatom, metil-, 1-4 szénatomos alkoxi-részt tartalmazó alkoxi-karbonil- vagy 1-3 szénatomos acilcsoport,
 R^8 jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport,
 R^5 jelentése hidrogénatom, egyenes vagy elágazó láncú 1-3 szénatomos alkil- vagy ciklopropil-csoport,
 R^6 jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport,
 R^3 jelentése hidrogénatom,
 R^2 jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport,
 B jelentése $-CH_2-$, O vagy vegyértékvonal -,
 valamint ezen vegyületek gyógyászatilag elfogadható hidrátjai, savaddíciós sói, és a karbonsavak alkáli-, alkáli-földfém-, ezüst- és guanidinium-sói.

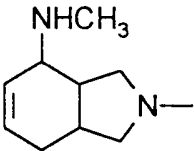
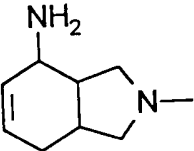
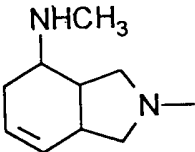
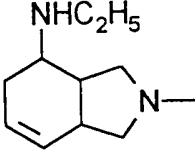
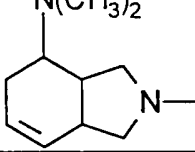
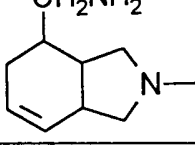
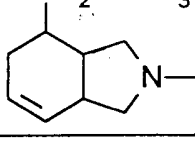
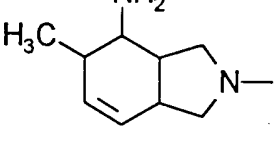
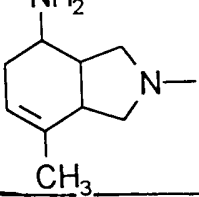
Az alábbiakban a következő (I) általános képletű vegyületeket nevezzük meg:

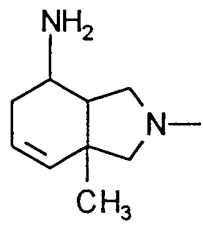
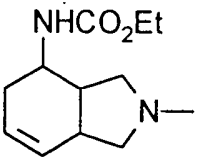
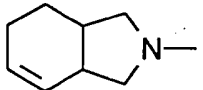
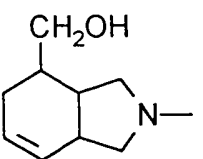
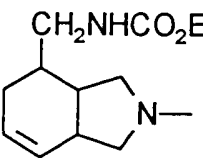
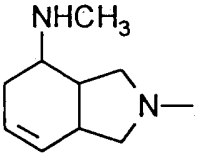
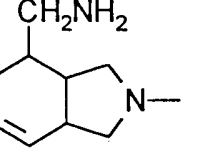
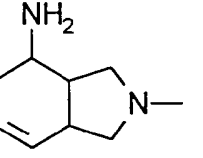
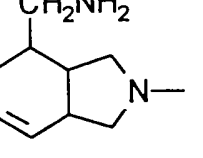
(I) Általános képletű vegyületek

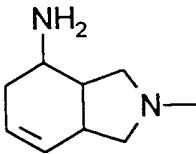
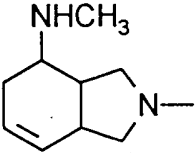
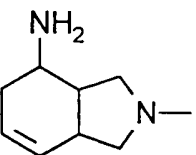
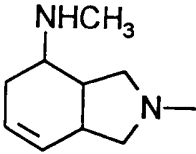
X	R ¹	Z
	H	
Me	H	
Me	Et	
	H	
	H	
Et	H	
	H	
Me	etil	

X	R ¹	Z
Me	H	
	H	
	etil	
Me	-CH ₂ -CH ₂ -NH ₂	
Me	-CH ₂ -CH ₂ -OCH ₃	
	H	
Et	H	

X	R ¹	Z
Et	etil	
	-CH ₂ -CH ₂ -NH ₂	
	-CH ₂ -CH ₂ -OCH ₃	
Me	etil	
	H	
Et	H	
Et	H	
Me	H	

X	R ¹	Z
	H	
Et	H	
	H	
Me	H	
Me	H	
Me	H	
Me	H	
Me	H	
Me	H	

X	R ¹	Z
Me	H	
Me	H	
	H	
Me	H	
Me	H	
Et	H	
	H	
Me	-CH ₂ -CH ₂ -NH ₂	
Et	H	

X	R ¹	Z
Me	-CH ₂ -CH ₂ -OCH ₃	
	Et	
	Et	
Me	Et	

Ha az (I) általános képletű vegyületek előállításához például 7,8-difluor-5-oxo-9,1-[(N-metil-imino)metano]5H-tiazolo[3,2-a]kinolin-4-karbonsavat és 2,8-diazabiciklo[4,3,0]nonánt használunk, akkor a reakció lefolyását az 1. reakcióvázlat mutatja be.

A kiindulási anyagként használt (II) általános képletű vegyületek ismertek, illetve ismert módon állíthatók elő. Használhatók adott esetben racemátok, enantiomerek vagy tiszta diasztereomerek formájában.

Példaképpen a következőket nevezzük meg:

7,8-difluor-5-oxo-9,1-[(N-metil-imino)metano]-5H-tiazolo[3,2-a]-kinolin-4-karbonsav,

7,8-difluor-5-oxo-9,1-[(N-etil-imino)metano]-5H-tiazolo[3,2-a]-kinolin-4-karbonsav,

7,8-difluor-5-oxo-9,1-[(N-ciklopropil-imino)metano]-5H-tiazolo-

[3,2-a]kinolin-4-karbonsav,
 7,8-difluor-5-oxo-9,1-[(N-metil-imino)metano]-5H-tiazolo[3,2-a]-
 kinolin-4-karbonsav-etilészter,
 7,8-difluor-5-oxo-9,1-[(N-etil-imino)metano]-5H-tiazolo[3,2-a]-
 kinolin-4-karbonsav-etilészter.

A kiindulási vegyületként használt (III) általános képletű ami-
 nok ismertek. A királis aminokat használhatjuk racemátként, vagy
 enantiomer- vagy diasztereomer vegyületek formájában.

Példaképpen a következőket nevezzük meg:

2,7-diazabiciklo[3,3,0]oktán,
 2-metil-2,7-diazabiciklo[3,3,0]oktán,
 2,8-diazabiciklo[4,3,0]nonán,
 2-metil-2,8-diazabiciklo[4,3,0]nonán,
 2-oxa-5,8-diazabiciklo[4,3,0]nonán,
 5-metil-2-oxa-5,8-diazabiciklo[4,3,0]nonán,
 2-amino-8-azabiciklo[4,3,0]non-3-én,
 2-metilamino-8-azabiciklo[4,3,0]non-3-én,
 4-metil-2-metilamino-8-azabiciklo[4,3,0]non-3-én,
 5-metil-2-metilamino-8-azabiciklo[4,3,0]non-3-én,
 2-dimetilamino-8-azabiciklo[4,3,0]non-3-én,
 2-etilamino-8-azabiciklo[4,3,0]non-3-én,
 2-metilamino-metil-8-azabiciklo[4,3,0]non-3-én,
 2-hidroxi-8-azabiciklo[4,3,0]non-3-én,
 5-izopropil-2-metilamino-8-azabiciklo[4,3,0]non-3-én,
 2-amino-5-izopropil-8-azabiciklo[4,3,0]non-3-én,
 2-amino-5-metil-8-azabiciklo[4,3,0]non-3-én,
 2-hidroximetil-8-azabiciklo[4,3,0]non-3-én,

2-amino-5-ciklopropil-8-azabicyclo[4,3,0]non-3-én,
 8-azabicyclo[4,3,0]non-2-én,
 8-azabicyclo[4,3,0]non-4-én-2-karbonsav-etilészter,
 2-hidroximetil-8-azabicyclo[4,3,0]non-4-én,
 2-amino-8-azabicyclo[4,3,0]non-4-én,
 2-etiloxi-karbonil-amino-8-azabicyclo[4,3,0]non-4-én,
 2-terc-butiloxi-karbonil-amino-8-azabicyclo[4,3,0]non-4-én,
 2-benziloxi-karbonil-amino-8-azabicyclo[4,3,0]non-4-én,
 2-alliloxi-karbonil-amino-8-azabicyclo[4,3,0]non-4-én,
 2-aminometil-8-azabicyclo[4,3,0]non-4-én,
 2-etiloxi-karbonil-aminometil-8-azabicyclo[4,3,0]non-4-én,
 2-terc-butiloxi-karbonil-aminometil-8-azabicyclo[4,3,0]non-4-én,
 2-metilamino-8-azabicyclo[4,3,0]non-4-én,
 2-etilamino-8-azabicyclo[4,3,0]non-4-én,
 2-ciklopropil-amino-8-azabicyclo[4,3,0]non-4-én,
 2-dimetilamino-8-azabicyclo[4,3,0]non-4-én,
 2-[(2-hidroxietil)-amino]-8-azabicyclo[4,3,0]non-4-én,
 2-amino-1-metil-8-azabicyclo[4,3,0]non-4-én,
 2-amino-2-metil-8-azabicyclo[4,3,0]non-4-én,
 2-amino-3-metil-8-azabicyclo[4,3,0]non-4-én,
 2-etiloxi-karbonil-amino-3-metil-8-azabicyclo[4,3,0]non-4-én,
 2-terc-butiloxi-karbonil-amino-3-metil-8-azabicyclo[4,3,0]non-4-én,
 2-benziloxi-karbonil-amino-3-metil-8-azabicyclo[4,3,0]non-4-én,
 2-alliloxi-karbonil-amino-3-metil-8-azabicyclo[4,3,0]non-4-én,
 2-amino-4-metil-8-azabicyclo[4,3,0]non-4-én,
 2-amino-5-metil-8-azabicyclo[4,3,0]non-4-én,
 2-amino-6-metil-8-azabicyclo[4,3,0]non-4-én,



2-amino-7-metil-8-azabiciklo[4,3,0]non-4-én,

2-amino-9-metil-8-azabiciklo[4,3,0]non-4-én.

A (II), (III) általános képletű vegyületek reakciójánál, ahol a (III) általános képletű vegyületeket sóik, például hidrokloridjaik formájában is használhatjuk, előnyösen hígítószerben, például dimetil-szulfoxidban, N,N-dimetil-formamidban, N-metil-pirrolidonban, hexametil-foszforsav-triszamidban, szulfolánban, acetonitrilben, vízben, alkoholban, például metanolban, etanolban, n-propanolban, izopropanolban, glikol-monometil-éterben vagy piridinben dolgozhatunk. Ugyanígy használhatjuk ezen hígítók elegyeit is.

Savmegkötőszerként valamennyi szokásos szervetlen vagy szerves savmegkötőszer alkalmazható. Ilyenek előnyösen az alkáli-hidroxidok, alkáli-karbonátok, szerves aminok és amidinek. Különösen megfelelők a következők: trietilamin, 1,4-diazabiciklo[2,2,2]oktán (DABCO), 1,8-diazabiciklo[5,4,0]undec-7-én (DBU) vagy feleslegben lévő (III) képletű amin.

A reakcióhőmérséklet tág határokon belül változtatható, általában 20 és 200 °C, előnyösen 80 és 180 °C között dolgozunk.

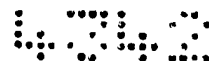
A reakciót végezhetjük atmoszférikus nyomáson vagy magasabb nyomáson. Általában 1 és 100 bár, előnyösen 1 és 10 bár közötti nyomáson dolgozunk.

A találmány szerinti eljáráshoz 1 mól (II) képletű vegyületre 1 - 15 mól, előnyösen 1 - 16 mól (III) képletű vegyületet használunk.

A reakció során a szabad aminosavakat megfelelő amino-védőcsoporttal védhetjük, ilyenek például a terc-butoxi-karbonil-csoport, és a reakció befejezése után megfelelő savval, például sósavval vagy trifluor-ecetsavval ismét felszabadíthatók a szabad aminocsoportok [ld. Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, E4. kötet, 114. o. (1983); J.F.W. McOmie, Protective Groups in Organic Chemistry (1973) 43.o.].

A találmány szerinti észtereket az alap-karbonsavak alkálisói, ahol adott esetben az N-csoport védőcsoporttal, például terc-butoxi-karbonil-csoporttal védve lehet, és megfelelő halogénalkilszármazékok reagáltatásával állíthatjuk elő oldószerben, például dimetil-formamidban, dimetil-acetamidban, N-metil-pirrolidonban, dimetil-szulfoxidban vagy tetrametil-karbamidban, 0 - 100 °C-on, előnyösen 0 - 50 °C-on.

A találmány szerinti vegyületek savaddíciós sóit általában úgy állíthatjuk elő, hogy például a betaint kielégítő mennyiségű vizet savban oldjuk, a sót vízzel elegyedő szerves oldószerrel, például metanollal, etanollal, acetonnal, acetonitrillel, kicsapjuk. Ekvivalens mennyiségű betaint és savat vízben vagy alkoholban, például glikol-monoetil-éterben, melegíthetünk, majd ezt követően szárazra pároljuk vagy a kivált sót leszivatjuk. Gyógyászati lág elfogadható sóként használhatunk például sósav-sót, kénsav-sót, ecetsav-sót, glikolsav-sót, tejsav-sót, borostyánkősav-sót, citromsav-sót, borkősav-sót, metán-szulfonsav-sót, 4-toluol-szulfonsav sóját, galakturonsav sóját, glikonsav sóját, embonsav sóját, glutaminsav sóját vagy aszparaginsav sóját. Ezenkívül a találmány



szerinti vegyületek megkötődnek a savas vagy bázikus ioncserélőkön is.

A találmány szerinti karbonsavak alkáli- és alkáliföldfém-sóit például úgy kapjuk, hogy a betaint alkáli- vagy alkáliföldfém-hidroxid feleslegében oldjuk, az oldhatatlan betaint leszűrjük, a szűrletet bepároljuk és szárazra pároljuk. Gyógyászati lag megfelelők a nátrium-, kálium- vagy kalciumsók. Alkáli- vagy alkáliföldfém-sót megfelelő ezüstsóval, például ezüstnitráttal reagáltatva kapjuk a megfelelő ezüstsókat.

A találmány szerinti vegyületek erősen antibiotikus hatásúak, és csekély toxicitás mellett széles antibakteriális spektrumot mutatnak gram-pozitív és gram-negatív csírák ellen, különösen enterobaktériumok ellen, mindenekelőtt olyanok ellen, amelyek különböző antibiotikumokkal, például penicillinekkal, cefalosporinokkal, aminoglikozidokkal, szulfonamidokkal és tetraciklinekkel szemben rezisztensnek mutatkoznak.

Ezek az értékes tulajdonságok lehetővé teszik, hogy a vegyületeket a gyógyászatban és az állatgyógyászatban kemoterapeutikumként alkalmazzuk, valamint alkalmazhatók szervetlen vagy szerves anyagok konzerválására, különösen mindenfajta szerves anyag konzerválására, például polimerek, kenőanyagok, színezékek, szálak, bőrök, papírok és fa, élelmiszerek és víz konzerválására.

A találmány szerinti vegyületek a mikroorganizmusok széles spektruma ellen hatásosak. Segítségükkel legyőzhetők a gram-negatív és gram-pozitív baktériumok és baktériumszerű mikro-



organizmusok, valamint az ezen kórokozók által előidézett betegségek gátolhatók, gyógyíthatók és/vagy javíthatók..

A találmány szerinti vegyületek fokozott hatást mutatnak nyugvó és rezisztens csírák ellen. A nyugvó baktériumoknál, azaz a kimutatható növekedést nem mutató baktériumoknál a vegyületek messze az eddig ismert anyagok koncentrációja alatt hatnak. Ez nemcsak az alkalmazandó mennyiségre vonatkozik, hanem a csíráölés sebességére is. Ilyen eredményeket figyelhetünk meg a gram-pozitív és gram-negatív baktériumokkal szemben, különösen *Staphylococcus aureus*-nál, *Micrococcus luteus*-nál és *Enterococcus faecalis*-nál.

Meglepő hatásnövekedés tapasztalható olyan baktériumokkal szemben is, melyek az összehasonlító anyagokkal szemben kevésbé érzékenyek minősülnek, különösen ilyenek a rezisztens *Staphylococcus aureus* és *Enterococcus faecalis*.

A találmány szerinti vegyületek nagyfokú hatékonysága alapján különösen alkalmasak baktériumok és baktériumszerű mikroorganizmusok ellen a humán- és állatgyógyászatban lokális és szisztémikus fertőzések megelőzésére és kemoterápiájára, mely fertőzéseket ezen kórokozók idéznek elő.

A vegyületek továbbá Protozoonozák és Helminthosis kezelésére is megfelelnek.

A találmány szerinti vegyületeket különböző gyógyászati készítmények formájában alkalmazhatjuk. Előnyös gyógyszerkészítmények a tabletták, drazsé, kapszula, pirula, granulátum, kúp, oldat,



szuszpenzió, emulzió, pép, kenőcs, gél, krém, lotion, púder és spray.

A hatóanyagok kedvező melegvérű toxicitás mellett előnyösen olyan bakteriális megbetegedések ellen használhatók, amelyek az állattartásban és állattenyésztésben a haszon-, tenyész-, állatkerti-, labor-, kísérleti és hobbiállatoknál előfordulnak. Valamennyi vagy minden egyes fejlődési stádiumban hatékonyak, valamint hatnak a rezisztens és normális érzékeny törzsek ellen is. A bakteriális betegségek legyőzésével csökkenthetők a betegségek, a halálesetek előfordulása, a teljesítmény csökkenése (például hús-, tej-, gyapjú-, bőr-, tojás-, méztermelésnél), úgy, hogy a hatóanyagok alkalmazásával gazdaságosabb és egyszerűbb állattartás válik lehetségessé.

A haszon- és tenyészállatokhoz olyan emlősök tartoznak, mint például szarvasmarha, ló, juh, sértés, kecske, teve, szamár, nyúl, dámszarvas, rénszarvas, vízi bivaly, szőrmés állatok, például nerc, chinchilla, mosómedve, madarak, például tyúk, liba, pulyka, kacska, galamb, és egyéb állatkerti és házi madárfajták. Ide tartoznak továbbá a haszon- és díszhalak.

A laboratóriumi és kísérleti állatokhoz tartoznak az egerek, patkányok, tengeri malacok, aranyhőrcsögök, kutyák és macskák.

A hobbi állatokhoz tartoznak a kutyák és macskák.

A halakhoz tartoznak a haszon-, tenyész-, akvárium és díszhalak mindenféle korfokozatban, melyek édes, illetve sós vízben élnek. A haszon- és tenyészhalakhoz számítanak például a ponty,



angolna, pisztráng, fehérhal, lazac, dévérkeszeg, veresszárný keszeg, vereskeszeg, fehér keszeg, nyelvhal, sima lepényhal, óriás laposhal, *Seriola quinqueradiata*, *Anguilla japonica*, *Pagurus major*, tengeri süllő (*Dicentrarchus labrax*), tengeri párhal (*Mugilus cephalus*), Pompano, aranykeszeg (*Sparus auratus*), *Tilapia* spp., chichlida-fajták, például *Plagioscion*, pettyes törpeharcsa. Különbösen alkalmasak a találmány szerinti készítmények csontos halak, például 2-4 cm testhosszúságú pontyok kezelésére. Nagyon alkalmasak továbbá az angolnatenyésztésnél is.

Az alkalmazás lehet megelőző vagy terápiás jellegű.

A hatóanyagok alkalmazását közvetlenül vagy megfelelő készítmények formájában képzelhetjük el, enterálisan, parenterálisan, dermálisan vagy nazálisan.

A enterális hatóanyag alkalmazás történhet például orálisan, por, kúp, tableta, kapszula, pép, ital, ganulátum, áztató folyadék, bólus, gyógyszerezett takarmány vagy ivóvíz formájában. A dermális adagolás például merítés, permetezés, fürdetés, mosás, felöntés (pour-on and spot-on) és beporzás formájában történhet. A parenterális adagolás pedig például injekció formájában intramuszkulárisan, szubkután, intravenásan, intraperitoneálisan vagy implantátum formájában.

Megfelelő készítmények lehetnek például:

oldatok, például injekciós oldatok, orális oldatok, koncentrátumok orális adagolás céljából hígítás után, bőrön történő felhasználáshoz való oldatok vagy oldatok a testüregekben történő felhasználáshoz, felönthető készítmények, vagy gélek;



orális vagy dermális alkalmazáshoz használhatunk emulziót és szuszpenziót, valamint ezek megfelelők az injekcióhoz is; és használhatunk félig szilárd készítményeket; alkalmasak továbbá olyan készítmények, amelyeknél a hatóanyag kenőcs alapanyagban van, vagy egy olaj-a-vízben- vagy víz-az-olajban-emulzió alapban van eldolgozva; szilárd készítmények, például porok, premixek vagy koncentrátumok, granulátumok, pelletek, tabletták, bólusok, kapszulák; aeroszolok és inhalátumok, hatóanyag tartalmú formatestek.

Az injekciós oldatokat adagolhatjuk intravénásan, intramuszkulárisan és szubkután.

Az injekciós oldatokat úgy állítjuk elő, hogy a hatóanyagot megfelelő oldószerben oldjuk és esetleg olyan adalékokat adunk hozzá, mint amilyenek az oldásközvetítők, savak, bázisok, puffersók, antioxidánsok, konzerválószerke. Az oldatokat sterilen szűrjük és betöltjük.

Oldószerként a következőket használhatjuk: fiziológiailag elfogadható oldószereket, például vizet, alkoholokat, például etanolt, butanolt, benzilalkoholt, glicerint, szénhidrogéneket, propilén-glikolt, polietilén-glikolokat, N-metil-pirrolidont, valamint ezek elegyeit.

A hatóanyagokat adott esetben fiziológiailag elfogadható növényi vagy szintetikus olajokban oldhatók, melyek injekcióhoz megfelelőek.



Oldásközvetítőként megnevezhetők olyan oldószerek, amelyek a főoldószerben elősegítik a hatóanyagok oldódását vagy megakadályozzák ennek kicsapódását. Példaképpen említhető a polivinil-pirrolidon, polioxi-etilezett ricinusolaj, polioxi-etilezett szorbitánészter.

Konzerválószeres példákul a benzilalkohol, triklór-butanol, p-hidroxi-benzoészter, n-butanol.

Orális oldatokat közvetlenül használunk fel. Koncentrátumokat először a kívánt koncentrációra hígítva orálisan adagoljuk. Az orális oldatokat és a koncentrátumokat a fent leírt módon, az injekciós oldatokhoz hasonlóan állítjuk elő, miközben nem szükséges steril körülmények között dolgozni.

A bőrön történő felhasználásnál az oldatokat felcsepegtetjük, felkenjük, bedörzsöljük, felpermetezzük vagy merítéssel, fürdétéssel vagy mosással visszük fel. Ezeket az oldatokat az injekciós oldatoknál leírt módon állítjuk elő.

Előnyös lehet sűrítőszert használni az előállítás során. Sűrítőszeres példákul a szervesetlen sűrítőszeres, mint amilyen a bentonit, kolloid kóvasav, alumínium-monosztearát, szerves sűrítőszeres példákul cellulóz-származékok, polivinil-alkoholok és ezek kopolimerjei, akrilátok és metakrilátok.

A géleket a bőrre felvisszük vagy felkenjük, vagy a testüregekbe visszük. A gélek előállítása úgy történik, hogy az injekciós oldatoknál leírt módon előállított oldatokat annyi sűrítőszerrel elegyítjük, hogy kenőccszerű konzisztenciájú tiszta massa keletke-



zik. Sűrítőszerként a fent megadott további sűrítőszereket használhatjuk.

A felöntőkészítményeket a bőr meghatározott területeire felöntjük vagy felpermetezzük, miközben a hatóanyag vagy a bőrön keresztül behatol és szisztémikusan hat vagy a test felületén eloszlik.

Ezeket a készítményeket úgy állítjuk elő, hogy a hatóanyagot megfelelő, bőr által elviselt oldószerekben vagy oldószer-elegekben oldjuk, szuszpendáljuk vagy emulgeáljuk. Adott esetben további segédanyagokat adunk hozzá, például színezéket, reszorpció-elősegítő anyagot, antioxidánst, fényvédőszert, tapadószert stb.

Oldószerként megadjuk a következőket: víz, alkanolok, glikolok, polietilén-glikolok, glicerín, aromás alkoholok, például benzil-alkohol, fenil-etanol, fenoxi-etanol, észterek, például etil-acetát, butil-acetát, benzil-benzoát, éterek, például alkilén-glikol-alkiléter, például dipropilén-glikol-monometiléter, dietilén-glikol-monobutiléter, ketonok, például aceton, metil-etil-keton, aromás és/vagy alifás szénhidrogének, növényi vagy szintetikus olajok, dimetil-formamid, dimetil-acetamid, N-metil-pirrolidon, 2-dimetil-4-oxi-metilén-1,3-dioxolán.

Színezékként használhatjuk az állatnál megengedett színezékeket, melyeket oldhatunk vagy szuszpendálhatunk.

Reszorpció-elősegítő anyagként említhetjük például a dimetil-szulfoxidot, szétterülő olajokat, például izopropil-mirisztátot, di-



propilénglikol-pelargonátot, szilikonolajokat, zsírsav-észtereket, triglicerideket, zsíralkoholokat.

Antioxidánsok lehetnek szulfítok vagy metabiszulfítok, például kálium-metabiszulfít, aszkorbinsav, butil-hidroxi-toluol, butil-hidroxi-anizol vagy tokoferol.

Fényvédőszerek például a benzfenonok vagy novantizolsav osztályába tartozó anyagok.

Tapadószeresek például cellulóz-származékok, keményítő-származékok, poliakrilátok, természetes polimerek, például alginát, zselatin.

Az emulziót orálisan, dermálisan vagy injekció formájában használhatjuk. Az emulzók lehetnek víz-az-olajban vagy olaj-a-vízben típusúak. Előállításuk úgy történik, hogy a hatóanyagot vagy a hidrofób vagy a hidrofil fázisban oldjuk, majd ezt megfelelő emulgátor segítségével és adott esetben további segédanyagok, például színezékek, reszorpció-elősegítő anyagok, konzerváló szerek, antioxidánsok, fényvédő szerek, viszkozitás-növelő anyagok segítségével, a másik fázis oldószerében homogenizáljuk.

Hidrofób fázisként (olajként) a következőket adjuk meg: paraffinolaj, szilikonolaj, természetes növényi olajok, például szesámolaj, mandulaolaj, ricinusolaj, szintetikus trigliceridek, például kapril/kaprilsav-biglicerid, triglicerid- és növényi zsírsavak elegyei, mely utóbbiak szénlánc hosszúsága 8-12 szénatomos, vagy más speciálisan kiválasztott természetes zsírsavakkal képezett triglicerid-elegy, vagy telített vagy telítetlen, adott esetben hid-



roxilcsoportot tartalmazó zsírsavak, parciális glicerid elegyei, vagy 8-10 szénatomos zsírsavak mono- és digliceridjei.

Zsírsavak lehetnek például etilsztearát, di-n-butiril-adipát, laurinsav-hexilészter, dipropilén-glikol-pelargonát, közepes lánc-hosszúságú, elágazó zsírsav 16-18 szénatomos, telített zsíralkohollal képezett észtere, izopropil-mirisztát, izopropil-palmitát, 12 -18 szénatomos lánc-hosszúságú, telített zsíralkoholok kapril/kap-rinsav-észtere, izopropil-sztearát, olajsav-oleilészter, olajsav-decilészter, etiloleát, tejsav-etilészter, viasz-szerű zsírsav-észterek, például dibutil-ftalát, adipinsav-diizopropilészter, utóbbihoz hasonló észterelegyek, többek között zsíralkoholok, például izotridecil-alkohol, 2-oktil-dodekanol, cetilsztearil-alkohol, oleilalkohol. Zsírsavak például olajsav és ezek elegyei.

Hidrofil fázisként megemlíthetők a víz, az alkoholok, például propilénglikol, glicerin, szorbit és ezek elegyei.

Emulgátorként megnevezhetők a nem ionogén tenzidek, például a polioxi-etilezett ricinusolaj, polioxi-etilezett szorbit-monooleát, szorbit-monooleát, szorbit-monosztearát, glicerin-monosztearát, polioxi-etil-sztearát, alkil-fenol-poliglikoléter; amfolitikus tenzidek, például dinátrium-N-lauril- β -imino-dipropionát vagy lecitin; anionaktív tenzidek, például nátrium-laurilszulfát, zsíralkohol-éter-szulfátok, mono/dialkil-poliglikoléter-orto-fosforsav-észter-monoetanol-aminsó; kationaktív tenzidek, például cetil-trimetil-ammóniumklorid.

További segédanyagok lehetnek például viszkozitás-növelő és emulzió-stabilizáló anyagok, például karboximetil-cellulóz, me-



tilcellulóz és más cellulóz- és keményítő-származékok, poli-
akrilátok, alginátok, zselatin, gumi-arábikum, polivinil-pirrolidon,
polivinil-alkohol, metilvinil-éter és maleinsav-anhidrid ko-
polimerjei, polietilén-glikolok, viaszok, kolloid kovasav vagy ezen
anyagok elegyei.

A szuszpenziókat lehet alkalmazni orálisan, dermálisan vagy
injekció formájában. Előállításuk úgy történik, hogy a hatóanyagot
egy hordozó folyadékban, adott esetben további segédanyagok,
például nedvesítő szer, színező anyag, reszorpció-elősegítő anyag,
konzerváló anyag, antioxidáns, fényvédő anyag hozzáadása mel-
lett szuszpendáljuk.

Hordozófolyadékként megadhatjuk valamennyi homogén ol-
dószer és oldószer-elegyet.

Nedvesítő illetve diszpergáló szerként a továbbiakban fent
említett tenzideket adhatjuk meg.

További segédanyagok a fent megadottak közül kerülhetnek
ki.

A félig szilárd készítményeket adagolhatjuk orálisan vagy
dermálisan. Ezek a fent leírt szuszpenzióktól és emulzióktól csak
magasabb viszkozitásukban különböznek.

A szilárd készítmények előállításához a hatóanyagot megfele-
lő hordozókkal, adott esetben segédanyagok jelenlétében elkever-
jük és a kívánt formává alakítjuk.

Hordozóként alkalmazhatjuk a fiziológiailag elfogadható szilárd inert anyagokat. Ilyenek például szervetlen és szerves anya-
gok. Szervetlen anyagok például konyhasó, karbonátok, például



kalciumkarbonát, hidrogénkarbonátok, alumíniumoxidok, kovasavak, agyagok, kicsapott vagy kolloid szilíciumdioxid, foszfátok. Szerves anyagok például a cukor, cellulóz, tápanyagok és takarmány-anyagok, például tejpor, állati lisztek, gabonalisztek és -darák, keményítők.

Segédanyagként megadhatók a konzerváló anyagok, antioxidánsok és a már említett színezékek.

További segédanyagok például a kenő- és csúszás-elősegítő szerek, például magnéziumsztearát, szearinsav, talkum, bentonit, szétesés-elősegítő anyagok, például keményítő vagy térhálós polivinil-pirrolidon, kötőanyagok, például keményítő, zselatin vagy lineáris polivinil-pirrolidon, valamint száraz kötőanyag, például mikrokristályos cellulóz.

A hatóanyagokat a készítményekben szinergistákkal is összekeverhetjük, vagy más hatóanyagokkal kombinálhatjuk.

Alkalmazásra kész készítmények a hatóanyagot 10 ppm - 20 tömeg%, előnyösen 0,1 - 10 tömeg% koncentrációban tartalmazzák.

A készítmények, melyeket alkalmazás előtt hígítunk, a hatóanyagot 0,5 - 90 tömeg%, előnyösen 1 - 50 tömeg% koncentrációban tartalmazzák.

Általában előnyösnek mutatkozik, ha 0,5 - 50 mg, előnyösen 1 - 20 mg hatóanyagot használunk, 1 kg testsúlyra naponta a kívánt eredmény eléréséhez.

A hatóanyagokat adagolhatjuk a takarmánnyal vagy az állatok itatóvizével együtt.



A takarmány- és tápanyagok 0,01 - 100 ppm, előnyösen 0,5 - 50 ppm hatóanyagot tartalmaznak egy megfelelő, ehető anyaggal kombinálva.

Az ilyen takarmány- illetve tápanyagot mind gyógyítási célokra, mind megelőzési célokra használhatjuk.

Az ilyen takarmány- vagy tápanyag előállítása úgy történik, hogy egy koncentrátumot vagy egy 0,5 - 30, előnyösen 1 - 20 tömeg% hatóanyagot tartalmazó premixet ehető szerves vagy szervetlen hordozóval összekeverve összekeverünk szokásos takarmányokkal. Az ehető hordozók lehetnek például kukoricaliszt vagy kukorica- és szójababliszt vagy ásványi sók, melyek előnyösen kis mennyiségben ehető por ellen védő olajat, például kukoricaolajat vagy szójaolajat tartalmaznak. Az így kapott premixet ezután hozzáadhatjuk a takarmányozás előtt a teljes takarmányhoz.

A minimális gátló koncentrációt (MHK) a találmány szerinti vegyületeknél izo-szenziteszt agar-oxidon sorhígításos eljárással határoztuk meg. Minden tesztanyaghoz előállítottunk egy sorozat agarlemezt, amelyek mindig kettős hígításban tartalmazzák a hatóanyag koncentrációit. Az agarlemezeket egy multipoint-inokulátorral (Denley) beoltottuk, és az oltáshoz a kórokozók éjszakai tenyészetét használtuk, amelyeket előzőleg úgy hígítottunk, hogy minden oltási pont kb. 10^4 telepkepző részecskét tartalmazzon. A beoltott agarlemezeket 37 °C-on sterilizáljuk, és a csíra növekedést kb. 20 óra múlva leovastuk. A µg/ml-ben kifejezett MHK-érték megadja azt a legalacsonyabb hatóanyag-koncentrációt, amelynél szabad szemmel lehet növekedést észrevenni.

Az alábbi táblázatban néhány találmány szerinti vegyület MHK-értékét adjuk meg.

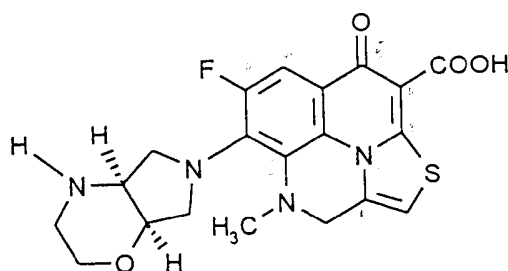
Táblázat

MHK-értékek

Speciesz	Törzs	Példa száma		
		3	5	7
Staphylococcus aureus	ATCC 29123	$\leq 0,015$	$\leq 0,015$	$\leq 0,015$
	133	$\leq 0,015$	$\leq 0,015$	$\leq 0,015$
	ICB 25701	0,125	0,125	0,125
	ICB 25768	0,25	0,5	1
Enterococcus faecalis	27101	0,125	0,062	0,125
	9790	0,125	0,062	0,125
Micrococcus luteus	9341	0,125	0,062	0,125

A hatóanyagok előállítása

1. Példa



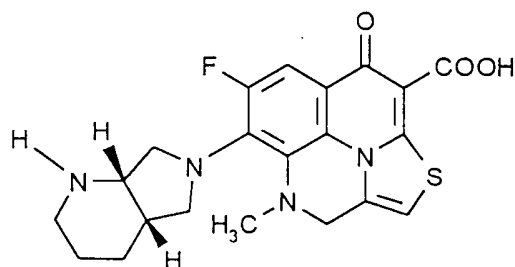
7-Fluor-8-(1R,6S)-2-oxa-5,8-diazabicyclo[4,3,0]nonán-8-yl)-5-oxo-9,1-[N-metil-imino)-metáno]-5H-tiazolo[3,2-a]kinolin-4-karbonsav

150 mg (0,465 mmól) 7,8-difluor-5-oxo-9,1-[(N-metil-imino)metáno]-5H-tiazolo[3,2-a]-kinolin-4-karbonsavat 119 mg

(0,93 mmól) (1R,6S)-2-oxa-5,8-diazabicyclo-[4,3,0]nonánnal melegítünk 3 ml dimetilszulfidban 3 óra hosszat argonáramban 120 - 130 °C-ra. Az elegyet magas vákuumban bepároljuk, a maradékot etanolból átkristályosítjuk és szárítjuk.

Termelés: 149 mg (74 %), Op.: 300 °C felett.

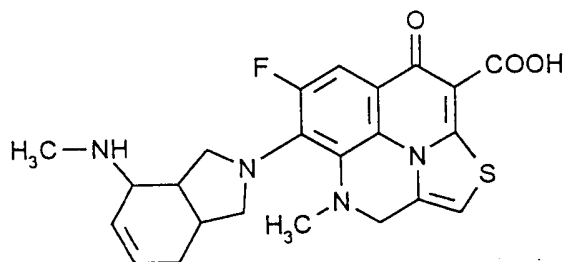
2. Példa



8-(1S,6S)-2,8-Diazabicyclo[4,3,0]nonán-8-il)-7-fluor-5-oxo-9,1-[N-metil-imino)-metáno]-5H-tiazolo[3,2-a]kinolin-4-karbonsav

Az 1. példa analógiájára kapjuk a cím szerinti vegyületet (1S,6S)-2,8-diazabicyclo[4,3,0]nonánnal reagáltatva.
Op.: 286 °C (bomlik).

3. Példa

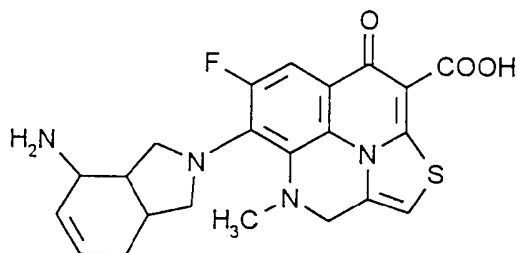


7-Fluor-8-(2-metil-amino-8-azabicyclo[4,3,0]non-3-én-8-il)-5-oxo-9,1-[(N-metil-imino)-metáno]-5H-tiazolo[3,2-a]kinolin-4-karbonsav

Az 1. példa analógiájára kapjuk a cím szerinti vegyületet
2-metil-amino-8-azabicyclo[4,3,0]non-3-énnel reagáltatva.

Op.: 228 °C (bomlik).

4. Példa

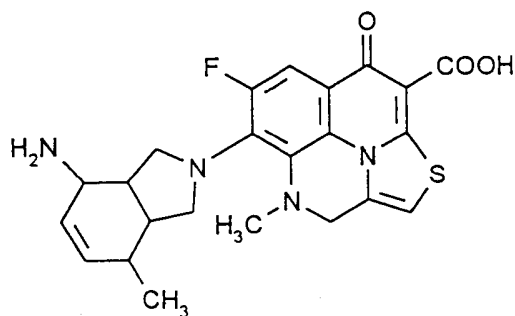


8-(2-Amino-8-azabicyclo[4,3,0]non-3-én-8-il)-7-fluor-5-oxo-9,1-[(N-metilimino)-metáno]-5H-tiazolo[3,2-a]kinolin-4-karbonsav

Az 1. példa analógiájára 2-amino-8-azabicyclo[4,3,0]non-3-énnel reagáltatva kapjuk a cím szerinti vegyületet.

Op.: 300 °C felett.

5. Példa

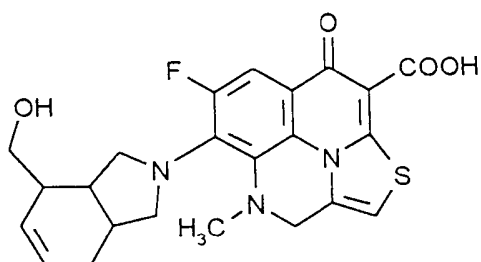


8-(2-Amino-5-metil-8-azabicyclo[4,3,0]non-3-én-8-il)-7-fluor-5-oxo-9,1-(N-metil-imino)metáno]-5H-tiazolo[3,2-a]kinolin-4-karbonsav

Az 1. példa analógiájára kapjuk a cím szerinti vegyületet
2-amino-5-metil-8-azabicyclo[4,3,0]non-3-énnel reagáltatva.

Op.: 300 °C felett.

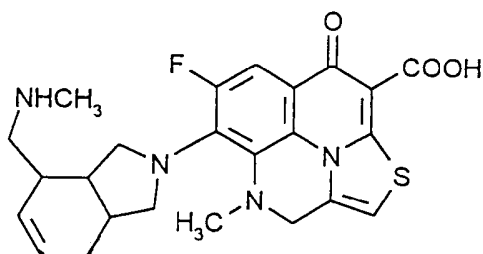
6. Példa



7-Fluor-8-(2-hidroxi-metil-8-azabicyklo[4,3,0]non-3-én-8-íl)-5-oxo-9,1-[(N-metil-imino)-metáno]-5H-tiazolo[3,2-a]kinolin-4-karbonsav

Az 1. példa analógiájára kapjuk a cím szerinti vegyületet 2-hidroxi-metil-8-azabicyklo[4,3,0]non-3-énnel reagáltatva.
Op.: 300 °C felett.

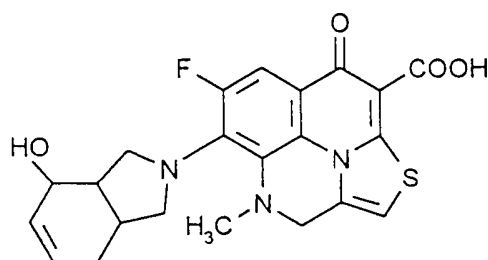
7. Példa



7-Fluor-8-(2-metilamino-metil-8-azabicyklo[4,3,0]non-3-én-8-íl)-5-oxo-9,1-[(N-metil-imino)metáno]-5H-tiazolo[3,2-a]kinolin-4-karbonsav

Az 1. példa analógiájára kapjuk 2-metilamino-metil-8-azabicyklo[4,3,0]non-3-én reagáltatva a cím szerinti vegyületet.
Op.: 210 - 220 °C (bomlik).

8. Példa

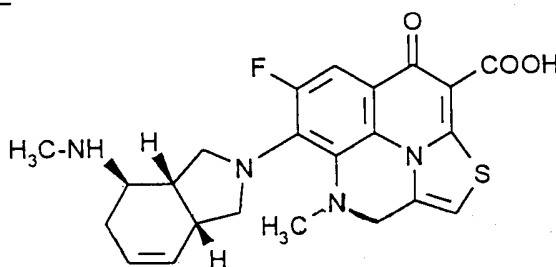


7-Fluor-8-(-hidroxi-8-azabiciklo[4,3,0]non-3-én-8-il)-5-oxo-9,1-[(N-metil--imino)-metáno]-5H-tiazolo[3,2-a]kinolin-4-karbonsav

150 mg (0,465 mmól) 7,8-difluor-5-oxo-9,1-[(N-metil-imino)metáno]-5H-tiazolo[3,2-a]kinolin-4-karbonsavat melegítünk 130 mg (0,93 mmól) 2-hidoxi-8-azabiciklo[4,3,0]non-3-énnel 3 ml dimetilszulfoxidban 9 óra hosszat argonáramban 130 °C-ra, az elegyet magas vákuumban bepároljuk, a maradékot etanolból kristályosítjuk és szárítjuk.

Termelés: 118 mg (57 %), op.: 210 - 240 °C (bomlik).

9. Példa



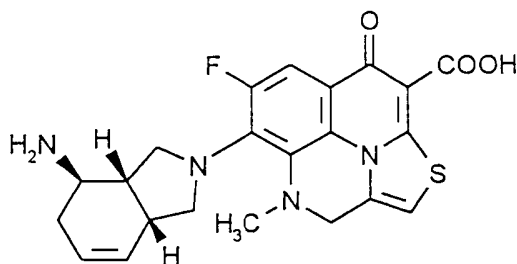
roc.

7-Fluor-8-((1SR,2RS,6RS)-2-metil-amino-8-azabiciklo[4,3,0]non-4-én-8-il)-5-oxo-9,1-[(N-metil-imino)metáno]-5H-tiazolo[3,2-a]kinolin-4-karbonsav

80 mg (0,248 mmól) 7,8-difluor-5-oxo-9,1-[(N-metil-imino)metáno]-5H-tiazolo[3,2-a]-kinolin-4-karbonsavat 57 mg

(0,375 mmól) (1SR,2RS,6RS)-2-metil-amino-8-azabicyclo[4,3,0]non-4-énnel melegítünk 3 ml dimetilszulfoxidban 8 óra hosszat argonáramban 120 °C-ra. Az elegyet magas vákuumban bepároljuk, a maradékot etanolból átkristályosítjuk és szárítjuk. Termelés: 93 mg (85 %), op.: 281 °C.

10. Példa



roc.

8-(((1SR,2RS,6RS)-2-Amino-8-azabicyclo[4,3,0]non-4-yl)-7-fluor-5-oxo-9,1-[(N-metil-imino)metáno]-5H-tiazolo[3,2-a]kinolin-4-karbonsav

A 9. példa analógiájára kapjuk a cím szerinti vegyületet (1SR,2RS,6RS)-2-amino-8-azabicyclo[4,3,0]non-4-énnel reagáltatva.

Op.: 270 - 274 °C.

Szabadalmi igénypontok

1. (I) általános képletű 1,9-hídfős tiazolo[3,2-a]kinolin-származékok - ahol

- R^1 jelentése hidrogénatom, adott esetben hidroxil-, metoxi-, amino-, metil-amino- vagy dimetil-amino-csoporttal szubsztituált 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)-metil-csoport,
- X jelentése egyenes vagy elágazó láncú 1-3 szénatomos alkil- vagy ciklopropil-csoport,
- Z jelentése (a), (b) vagy (c) általános képletű csoport, ahol
- R^4 jelentése hidrogénatom, hidroxil-, $-NR^7R^8$, hidroximetil-, $-CH_2-NR^7R^8$, karboxil-, metoxi-karbonil- vagy etoxi-karbonil-csoport, ahol
- R^7 jelentése hidrogénatom, adott esetben hidroxilcsoporttal szubsztituált 1-3 szénatomos alkil-, az alkoxi-részben 1-4 szénatomos alkoxi-karbonil- vagy 1-3 szénatomos acilcsoport,
- R^8 jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport,
- R^5 jelentése hidrogénatom, egyenes vagy elágazó láncú 1-3 szénatomos alkil- vagy ciklopropil-csoport,
- R^6 jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport,
- R^3 jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport,
- R^2 jelentése hidrogénatom, metil- vagy $-CH=CH-COOR^{2'}$ -, $-CH_2-CH_2-COOR^{2'}$ -, $-CH_2-CO-CH_3$ -, $-CH_2-CH_2-CN$ -csoport,
- $R^{2'}$ jelentése metil- vagy etilcsoport,
- B jelentése $-CH_2$ -, O vagy vegyértékvonal -,

racemátjaik vagy enantiomertiszta vegyületek formájában, valamint gyógyászatilag elfogadható hidrátok, savaddíciós sók, és alkáli-, alkáliföldfém-, ezüst- vagy guanidiniumsók formájában.

2. Eljárás (I) általános képletű 1,9-hídfős tiazolo[3,2-a]kino-
lin-származékok - ahol

R^1 jelentése hidrogénatom, adott esetben hidroxil-, metoxi-, amino-, metil-amino- vagy dimetil-amino-csoporttal szubsztituált 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)-metil-csoport,

X jelentése egyenes vagy elágazó láncú 1-3 szénatomos alkil- vagy ciklopropil-csoport,

Z jelentése (a), (b) vagy (c) általános képletű csoport, ahol

R^4 jelentése hidrogénatom, hidroxil-, $-NR^7R^8$, hidroximetil-, $-CH_2-NR^7R^8$, karboxil-, metoxi-karbonil- vagy etoxi-karbonil-csoport, ahol

R^7 jelentése hidrogénatom, adott esetben hidroxilcsoporttal szubsztituált 1-3 szénatomos alkil-, az alkoxi-részben 1-4 szénatomos alkoxi-karbonil- vagy 1-3 szénatomos acilcsoport,

R^8 jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport,

R^5 jelentése hidrogénatom, egyenes vagy elágazó láncú 1-3 szénatomos alkil- vagy ciklopropil-csoport,

R^6 jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport,

R^3 jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport,

R^2 jelentése hidrogénatom, metil- vagy $-CH=CH-COOR^{2'}$ -, $-CH_2-CH_2-COOR^{2'}$ -, $-CH_2-CO-CH_3$ -, $-CH_2-CH_2-CN$ -csoport,

$R^{2'}$ jelentése metil- vagy etilcsoport,

B jelentése $-CH_2-$, O vagy vegyértékvonal - előállítására, azzal jellemezve, hogy egy (II) általános képletű vegyületet - ahol R^1 és X jelentése a fenti és Y jelentése fluor- vagy klóratom - (III) általános képletű vegyülettel - ahol Z jelentése a fenti - adott esetben savmegkötőszert jelenlétében reagáltatunk.

3. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű 1,9-hídfős tiazolo[3,2-a]kinolin-származékok - ahol

R^1 jelentése hidrogénatom, adott esetben hidroxil-, metoxi-, amino-, metil-amino- vagy dimetil-amino-csoporttal szubsztituált 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)-metil-csoport,

X jelentése metil-, etil- vagy ciklopropil-csoport,

Z jelentése (a), (b) vagy (c) képletű csoport, amelyben

R^4 jelentése hidrogénatom, hidroxil-, $-NR^7R^8$ -, hidroximetil-, $-CH_2-NR^7R^8$ -csoport - ahol

R^7 jelentése hidrogénatom, adott esetben hidroxil-csoporttal szubsztituált 1-2 szénatomos alkil-, az alkoxirészben 1-4 szénatomos alkoxi-karbonil- vagy 1-3 szénatomos acilcsoport,

R^8 jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport,

R^5 jelentése hidrogénatom, egyenes vagy elágazó láncú 1-3 szénatomos alkil- vagy ciklopropil-csoport,

R^6 jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport,

R^3 jelentése hidrogénatom,

R^2 jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport,

B jelentése $-CH_2-$, O vagy vegyértékvonal -,

valamint ezen vegyületek gyógyászatilag elfogadható hidrátjai és savaddíciós sói és alkáli-, alkáli-földfém-, ezüst- és guanidinium-sói.

4. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű 1,9-hídfős tiazolo[3,2-a]kinolin-származékok - ahol

R^1 jelentése hidrogénatom, metil- vagy etilcsoport,

X jelentése metil- vagy etilcsoport,

Z jelentése (a), (b) vagy (c) képletű csoport, ahol

R^4 jelentése hidrogénatom, hidroxilcsoport, $-NR^7R^8$ -, hidroximetil-, $-CH_2-NR^7R^8$ -csoport, amelyben

R^7 jelentése hidrogénatom, metil-, 1-4 szénatomos alkoxi-részt tartalmazó alkoxi-karbonil- vagy 1-3 szénatomos acilcsoport,

R^8 jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport,

R^5 jelentése hidrogénatom, egyenes vagy elágazó láncú 1-3 szénatomos alkil- vagy ciklopropil-csoport,

R^6 jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport,

R^3 jelentése hidrogénatom,

R^2 jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport,

B jelentése $-CH_2-$, O vagy vegyértékvonal -,

valamint ezen vegyületek gyógyászatilag elfogadható hidrátjai, savaddíciós sói, és a karbonsavak alkáli-, alkáli-földfém-, ezüst- és guanidinium-sói.

5. Gyógyászati készítmény, azzal jellemezve, hogy egy 1. igénypont szerinti (I) általános képletű 1,9-hídfős tiazolo[3,2-a]kinolin-származékot tartalmaz.

6. Az 1. igénypont szerinti, (I) általános képletű 1,9-hídfős
tiazolo[3,2-a]kinolin-származékok alkalmazása gyógyszerek előál-
lítására.

7. Az 1. igénypont szerinti, (I) általános képletű 1,9-hídfős
tiazolo[3,2-a]kinolin-származékok alkalmazása antibakteriális sze-
rekben.

Handwritten signature

A meghatalmazott:

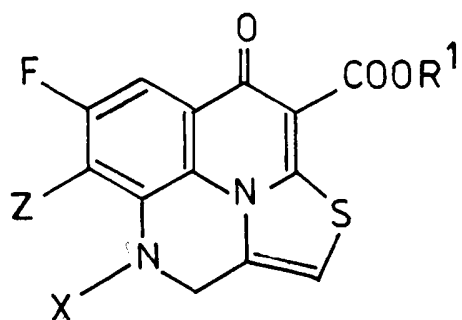
Handwritten signature
DANUBIA
Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.

4347/56

4347

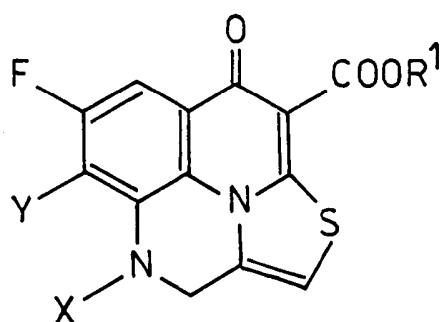
72664

1/2



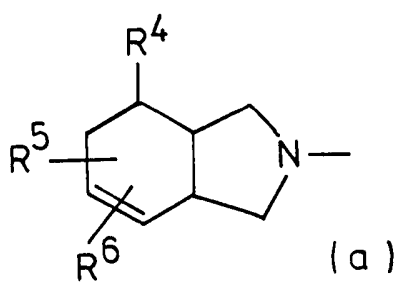
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

(I)

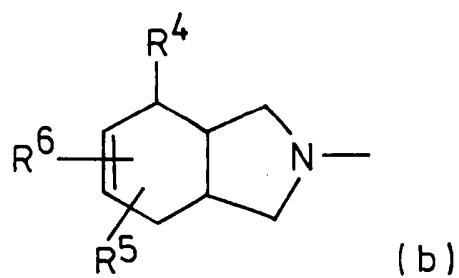


(II)

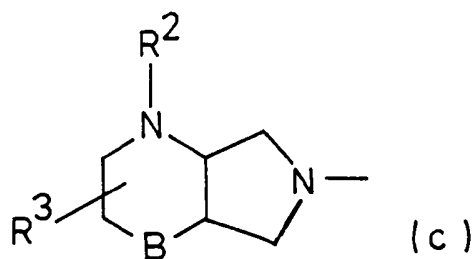
Z - H (III)



(a)



(b)



(c)

15/02/91

4302

212

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

1. reakcióvázlat

