



PATENTDIREKTORATET
TAASTRUP



(21) Patentansøgning nr.: 6039/83
(22) Indleveringsdag: 28 dec 1983
(41) Alm. tilgængelig: 30 jun 1984
(44) Fremlagt: 03 sep 1990
(86) International ansøgning nr.: -
(30) Prioritet: 29 dec 1982 DE 3248505

(51) Int.Cl.⁵ C 07 D 215/56
C 07 D 401/04
// (C 07 D 401/04,
C 07 D 215:00,
C 07 D 241:00)

(71) Ansøger: *BAYER AKTIENGESSELLSCHAFT; D-5090 Leverkusen, DE

(72) Opfinder: Uwe *Petersen; DE, Klaus *Grohe; DE, Hans-Joachim *Zeiler; DE, Karl Georg *Metzger; DE

(74) Fuldmægtig: Ingeniørfirmaet Budde, Schou & Co.

(54) 1-Cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(4-substitueret-1-piperazinyl)-3-quinolincarboxylsyre og derivater deraf, antibakterielle midler med indhold af disse forbindelser samt fremgangsmåde til fremstilling af sådanne midler

(56) Fremdragne publikationer

DK ans. nr. 3877/81

(57) Sammen drag:

og R'' betyder methyl og ethyl, eller (OR'')₂ betyder

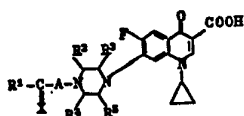


og A betyder en alkylengruppe med 1 til 4 carbonatomer, som eventuelt er substitueret med alkyl med 1 til 4 carbonatomer eller phenyl, samt farmaceutisk anvendelige syreadditions-, alkalimetall- og jordalkalimetalsalte og hydrater deraf, kan fremstilles ifølge en række forskellige fremgangsmåder.

Forbindelserne (I) er antibakterielt virksomme og anvendelige som lægemidler.

6039-83

1-Cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-[4-(oxoalkyl)-1-piperazinyl]-3-quinolincarboxylsyre med formelen



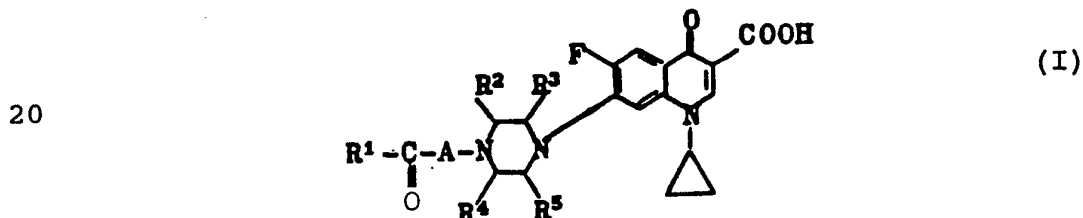
(I)

hvor R¹ betyder hydrogen, ligekædet eller forgrenet alkyl med 1 til 4 carbonatomer og eventuelt en til tre gange med trifluormethyl, methyl, ethyl, fluor, chlor, brom, phenyl, hydroxy eller alkoxy med 1 til 4 carbonatomer substitueret phenyl, R², R³, R⁴ og R⁵ kan være ens eller forskellige og betyder hydrogen, methyl, ethyl, n- eller i-propyl, X betyder O, N-O-R', N-NH-R'' og (OR'')₂, hvorhos R' betyder hydrogen, ligekædet eller forgrenet alkyl med 1 til 6 carbonatomer, cycloalkyl med 5 til 6 carbonatomer, benzyl, chlorbenzyl eller tetrahydropyranyl, R'' betyder methyl, phenyl, carbamoyl eller thiocarbamoyl,

Den foreliggende opfindelse angår hidtil ukendte 1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-[4-substitueret-1-piperaziny]-3-quinolincarboxylsyre og derivater deraf, antibakterielle midler med indhold af disse forbindelser
 5 samt fremgangsmåde til fremstilling af sådanne midler.

Det er allerede kendt, at 1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperaziny)-3-quinolincarboxylsyre (Norfloxacin) besidder antibakterielle egenskaber [jfr. J. Med. Chem. 23, 1358 (1980)]. Endvidere er det kendt, at eventuelt 4'-methyl-
 10 og 4'-ethylsubstitueret 7-piperaziny-1-cyclopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-3-carboxylsyre, herunder især forbindelsen Ciprofloxacin, har antibakterielle egenskaber, jf. DK patentansøgning nr. 3877/81.

Det har nu vist sig, at de hidtil ukendte 1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-[4-(oxoalkyl)-1-piperaziny]-
 15 -3-quinolincarboxylsyre ifølge opfindelsen med formlen



hvor R^1 betyder hydrogen, ligekædet eller forgrenet alkyl
 25 med 1-4 carbonatomer eller phenyl, som eventuelt er substitueret 1 eller 2 gange med fluor, chlor, brom, hydroxy eller alkoxy med 1-4 carbonatomer, R^2 , R^3 , R^4 og R^5 betyder hydrogen eller n-alkyl med 1-3 carbonatomer, og A betyder en alkylengruppe med 1 til 4 carbonatomer, som eventuelt er
 30 substitueret med alkyl med 1 til 4 carbonatomer eller phenyl, og deres farmaceutisk anvendelige syreadditions-, alkalimetalt- og jordalkalimetalsalte og hydrater, udviser en i forhold til de ovennævnte kendte forbindelser overlegen antibakteriel virkning.

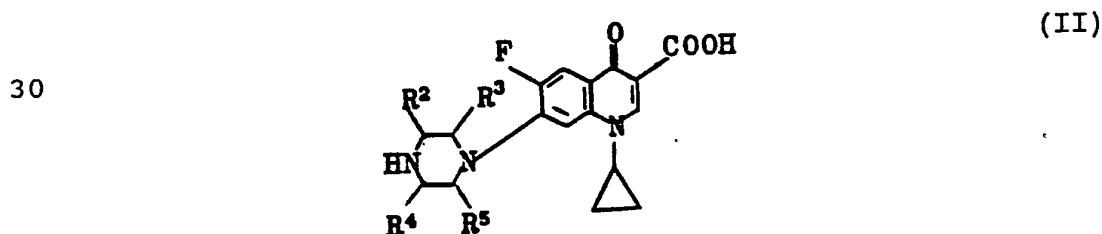
35 Foretrukket er de forbindelser med formlen (I), hvor R^1 betyder hydrogen, ligekædet eller forgrenet alkyl med 1

til 3 carbonatomer eller phenyl, som eventuelt er substitueret 1 eller 2 gange med fluor, chlor, brom, hydroxy eller alkoxy med 1 til 4 carbonatomer, R^2 , R^3 , R^4 og R^5 betyder hydrogen, methyl eller ethyl, og A betyder alkylen med 1 til 3 carbonatomer, samt deres farmaceutisk anvendelige syreadditions-, alkalimetall- og jordalkalimetalsalte og hydrater.

Særligt foretrukket er de forbindelser med formlen (I), hvori R^1 betyder hydrogen, alkyl med 1 til 2 carbonatomer eller phenyl, som eventuelt er substitueret 1 eller 2 gange med fluor, chlor, hydroxy eller alkoxy med 1 til 2 carbonatomer, R^2 betyder hydrogen, methyl eller ethyl, R^3 betyder hydrogen, R^4 betyder hydrogen, ethyl eller methyl, R^5 betyder hydrogen eller methyl, og A betyder alkylen med 1 til 2 carbonatomer, samt deres farmaceutisk anvendelige syreadditions-, alkalimetall- og jordalkalimetalsalte og hydrater.

Opfindelsen angår ud over forbindelserne med formlen (I) som ovenfor defineret et lægemiddel, som er ejendommeligt ved, at det indeholder mindst én forbindelse med formlen (I), samt en fremgangsmåde til fremstilling af antibakterielle midler, hvilken fremgangsmåde er ejendommelig ved, at forbindelser med formlen (I) blandes med indifferente, ikke-toksiske, farmaceutisk egnede bærestoffer.

De her omhandlede forbindelser med formlen (I) kan fremstilles ved, at en forbindelse med formlen

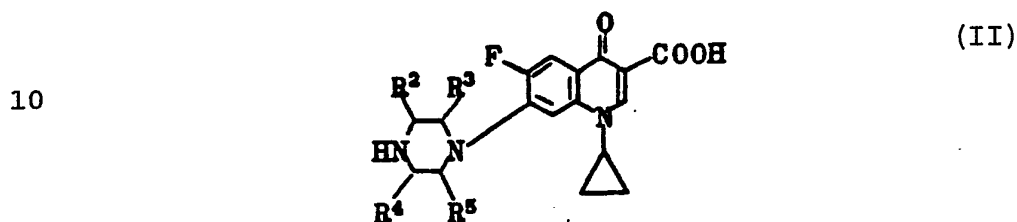


35 hvori R^2 , R^3 , R^4 og R^5 har den ovenfor anførte betydning, omsættes med en forbindelse med formlen



hvor R^1 og A har den ovenfor anførte betydning, og
 5 Y betyder halogen, fortrinsvis chlor eller brom, (metode A).

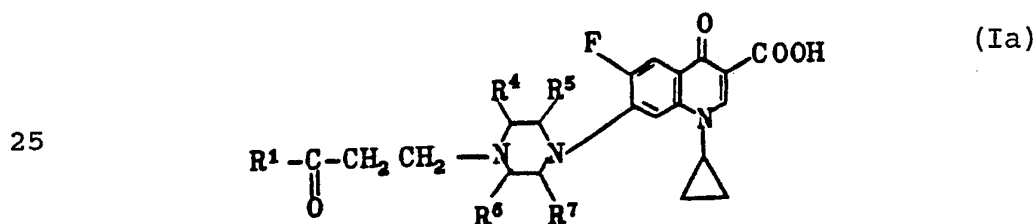
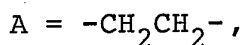
De her omhandlede forbindelser kan desuden fremstilles
 ved, at forbindelser med formlen



15 omsættes med alkenoner med formlen



hvor R^1 har den ovenfor anførte betydning, til de
 20 her omhandlede forbindelser med formlen I, med



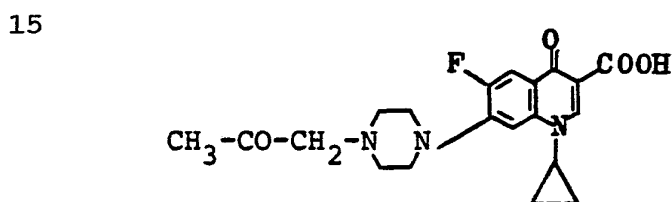
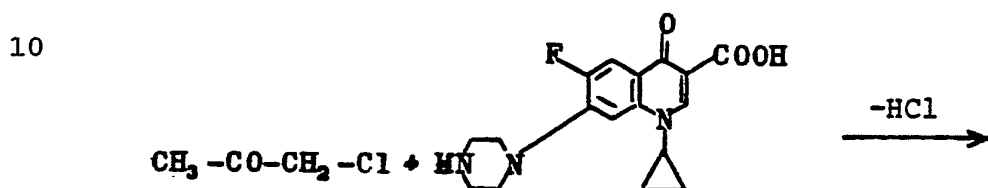
(metode B).

30 De her omhandlede 1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-
 -4-oxo-7-[4-substitueret-1-piperazinyl]-3-quinolincarboxyl-
 syrer og derivaterne deraf udviser som nævnt overraskende
 en betydeligt kraftigere antibakteriel virkning end beslæg-
 tede kendte forbindelser. De egner sig derfor som aktive
 35 stoffer til human- og veterinærmedicinen, hvorved der til
 veterinærmedicinen også skal medregnes forebyggelse hos og

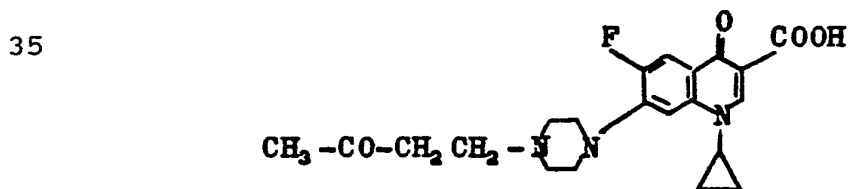
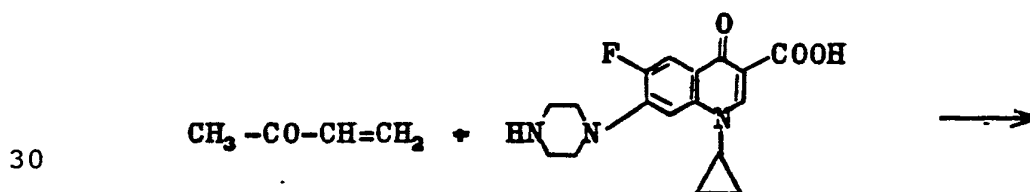
behandling af fisk.

De her omhandlede forbindelser udgør således en berigelse af farmacien.

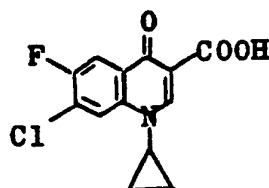
Såfremt der f.eks. ved omsætningen af (II) med
5 (III) ifølge metode A som udgangsforbindelser anvendes
1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperaziny1)-3-
-quinolincarboxylsyre og chloracetone, kan reaktionsforløbet
gen gives ved følgende reaktionsskema:



20 Såfremt der f.eks. ved omsætningen af (II) med
(IV) ifølge metode B som udgangsforbindelser anvendes
1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazinyl)-
-3-quinolincarboxylsyre og methylvinylketon, kan reaktions-
25 forløbet gengives ved følgende reaktionsskema:

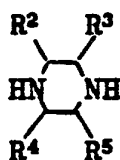


De som udgangsforbindelser anvendte 1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperaziny1)-3-quinolin-carboxylsyre med formlen (II) kan fremstilles ved omsætning af 7-chlor-1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinolincarboxylsyre med formlen



(VII)

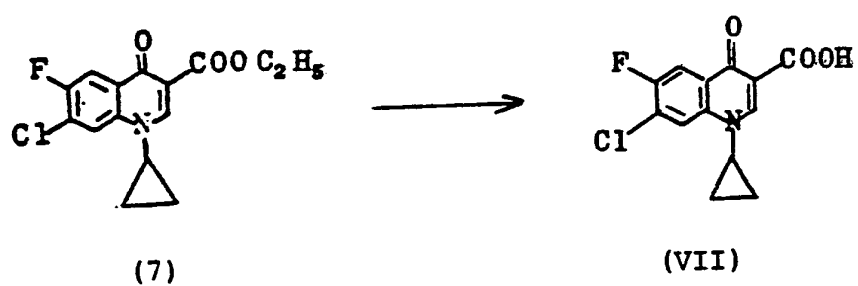
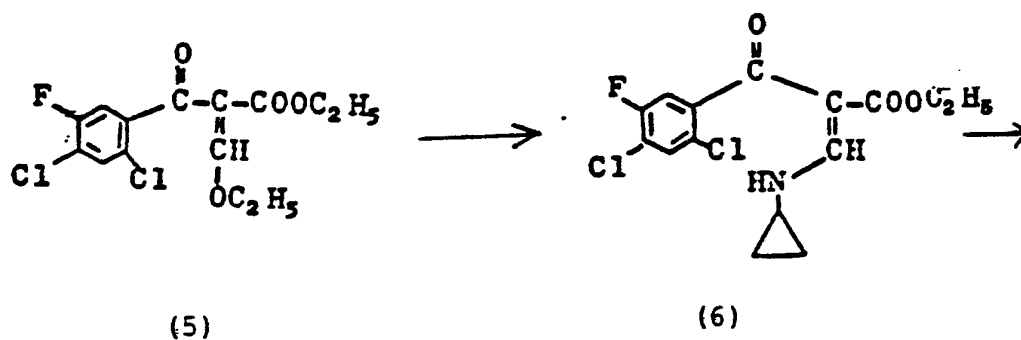
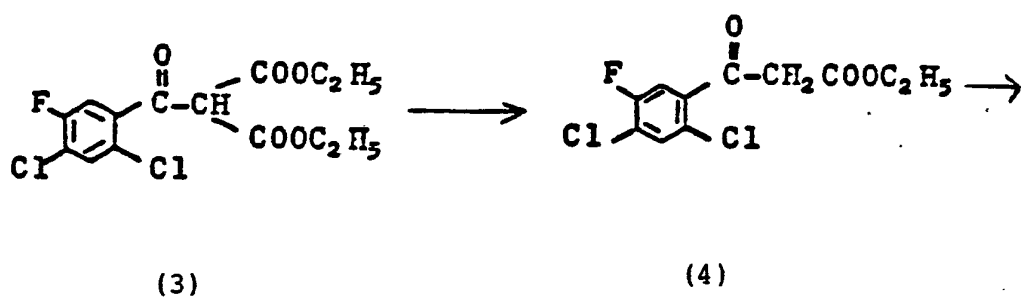
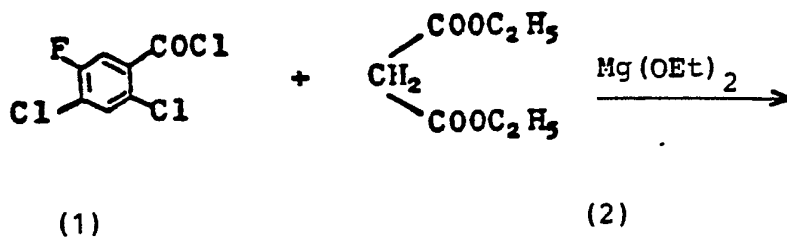
med piperazin eller piperazinderivater med formlen



(VIII)

hvor R^1 , R^2 , R^3 og R^4 har den ovenfor anførte betydning. Der arbejdes herved i et fortyndingsmiddel, såsom dimethylsulfoxid, hexamethylphosphorsyretriamid, sulfolan, vand, en alkohol eller pyridin, ved temperaturer fra 20 til 200°C, fortrinsvis ved 80 til 180°C. Ved gennemførelsen af fremgangsmåden anvendes der til 1 mol carboxylsyre (VII) 1-15 mol af forbindelsen (VIII), fortrinsvis 1-6 mol af forbindelsen (VIII). Ved anvendelse af ækvivalente mængder carboxylsyre (VII) og piperazinderivat (VIII) gennemføres omsætningen i nærværelse af et syrebindende middel, f.eks. triethylamin, 1,4-diaza-bicyclo-[2.2.2]octan eller 1,8-diaza-bicyclo[5.4.0]undec-7-en.

Den som mellemprodukt anvendte 7-chlor-1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinolincarboxylsyre med formlen (VII) kan fremstilles ifølge det i det følgende anførte reaktionsskema:



0

5

10

15

20

25

30

35

0

Ifølge dette acyleres malonsyrediethylester (2) i nærværelse af magnesiumalkoholat med 2,4-dichlor-5-fluorbenzoylchlorid (1) (tysk patentansøgning nr. 3.142.856.8) til acylmalonester (3) (jfr. Organikum, 3. oplag, 1964,

5

Ved partiel forsæbning og decarboxylering af (3) i vandigt medium med katalytiske mængder svovlsyre eller p-toluensulfonsyre fås i godt udbytte aroyleddikesyre-ethylester (4), som med o-myresyretetriethylester/eddikesyre-anhydrid går over i 2-(2,4-dichlor-5-fluorbenzoyl)-3-ethoxyacrylsyreethylester (5). Omsætningen af (5) med cyclopropylamin i et opløsningsmiddel, såsom methylenchlorid, alkohol, chloroform, cyclohexan eller toluen, fører i en let eksoterm reaktion til det ønskede mellem-

10

15

Cycliseringsreaktionen (6) $\longrightarrow$ (7) gennemføres i et temperaturområde fra ca. 60°C til 300°C, fortrinsvis i området fra 80 til 180°C.

20

Som fortyndingsmidler kan der anvendes dioxan, dimethylsulfoxid, N-methylpyrrolidon, sulfolan, hexamethylphosphorsyretrisamid og fortrinsvis N,N-dimethylformamid.

25

På tale som syrebindere til dette reaktionstrin kommer kalium-tert.butanolat, butyllithium, lithiumphenyl, phenylmagnesiumbromid, natriummethylat, natriumhydrid og især kalium- eller natriumcarbonat. Det kan være fordelagtigt at anvende et overskud på 10 molprocent base.

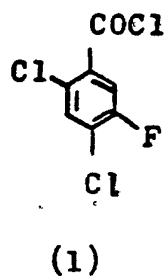
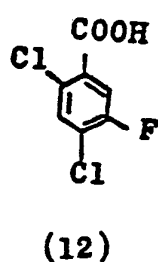
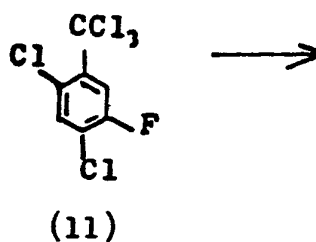
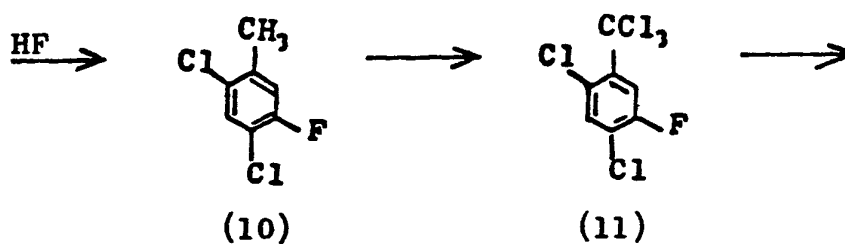
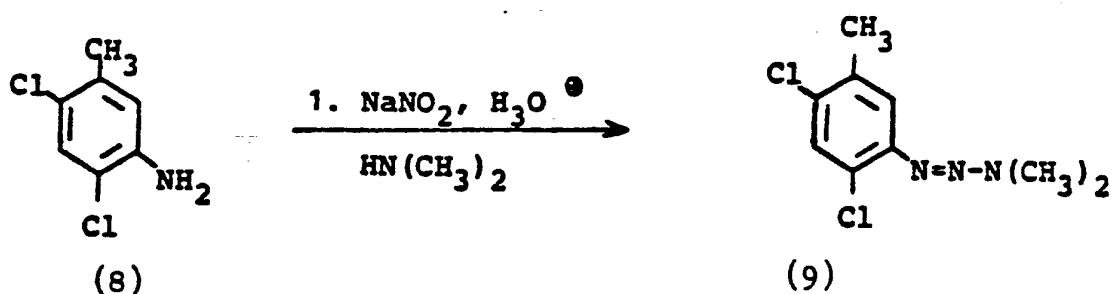
30

Den i det sidste trin forløbende esterhydrolyse under basiske eller sure betingelser fører til 7-chlor-1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinolin-carboxylsyre (VII).

35

Det som udgangsmateriale til denne syntesevej anvendte 2,4-dichlor-5-fluorbenzoylchlorid (1) og den tilsvarende carboxylsyre samt den til fremstillingen af (1) nødvendige 3-fluor-4,6-dichlortoluen (10) er hidtil ukendte.

Det følgende reaktionsskema viser fremstillingen af disse for- eller mellemprodukter, hvor der gås ud fra 2,4-dichlor-5-methylanilin (8).



Ifølge dette diazoteres 2,4-dichlor-5-methylanilin (8) ved hjælp af NaNO_2 , og det derved fremkommende diazoniumsalt omdannes med dimethylamin til triazenen (9).

Triazenen (9) opløses i overskud af vandfri HF. Derved spaltes triazenen til 2,4-dichlor-5-methyldiazoniumfluorid og dimethylamin. Uden mellemisolering

spaltes denne opløsning termisk ved 130-140°C under N₂-fraspaltning til 3-fluor-4,6-dichlortoluen (10). Udbytte: 77,7% af det teoretiske.

3-Fluor-4,6-dichlortoluenen (10) chloreres i et temperaturområde fra 110-160°C under UV-bestråling til 2,4-dichlor-5-fluor-1-trichlormethylbenzen (11).

Forsæbningen af (11) med 95%'s svovlsyre fører til 2,4-dichlor-5-fluorbenzoesyre (12), som med thionylchlorid går over i carboxylsyrechloridet (1) (kogepunkt: 121°C/20 mbar, n_D²⁰: 1,5722).

Forbindelserne med formlen (III) er allerede kendte eller kan fremstilles ifølge almindeligt kendte metoder.

Alkenonerne med formlen (IV) er allerede kendte.

Omsætningen af (II) med (III) (metode A) gennemføres fortrinsvis i et fortyndingsmiddel, såsom dimethylsulfoxid, N,N-dimethylformamid, hexamethylphosphorsyretriamid, sulfolan, dioxan, pyridin eller en alkohol, ved temperaturer fra 20°C til 180°C, fortrinsvis 40 til 110°C.

Omsætningen kan gennemføres ved normaltryk men også ved forhøjet tryk. Der arbejdes almindeligvis ved tryk på mellem ca. 1 og 10 bar.

Som syrebinder kan der anvendes alle gængse uorganiske og organiske syrebindemidler. Hertil hører fortrinsvis alkalimetahydroxiderne, alkalimetahcarbonaterne, pyridin og tert.aminer, såsom triethylamin, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]-octan (DABCO).

Ved gennemførelsen af den her omhandlede fremgangsmåde anvendes der til 1 mol af forbindelsen (II) 1 til 4 mol, fortrinsvis 1 til 1,5 mol af forbindelsen (III).

Omsætningen af (II) med (IV) (metode B) gennemføres fortrinsvis i et fortyndingsmiddel, såsom dioxan, dimethylsulfoxid, N,N-dimethylformamid, methanol, ethanol, propanol eller isopropanol.

Reaktionstemperaturerne kan varieres indenfor et større område. Der arbejdes almindeligvis ved temperaturer mellem ca. 30°C og ca. 150°C, fortrinsvis mellem 50 og 110°C.

0 Omsætningen kan gennemføres ved normaltryk men også ved forhøjet tryk. Der arbejdes almindeligvis ved tryk på mellem ca. 1 og ca. 100 bar, fortrinsvis mellem 1 og 10 bar.

5 Ved gennemførelsen af den her omhandlede fremgangsmåde anvendes der til 1 mol af forbindelsen (II) 1 til 5 mol, fortrinsvis 1 til 2 mol, af forbindelsen (IV).

10 De fremstillede, her omhandlede forbindelser med formlen (I) kan eventuelt omdannes til et salt med en organisk eller uorganisk syre. Til saltdannelsen egnede syrer er f.eks. hydrogenhalogenidsyrer, såsom saltsyre, hydrogenbromidsyre, hydrogeniodidsyre, svovlsyre, eddikesyre, citronsyre, ascorbinsyre og benzensulfonsyre. Som alkali-
15 metal- eller jordalkalimetalsalte egner sig fortrinsvis natrium-, kalium-, calcium- og magnesiumsalte.

20 De her omhandlede forbindelser udviser et bredt antibakterielt spektrum overfor grampositive og gramnegative kim, især overfor enterobakteriaceæ, først og fremmest overfor sådanne, som er resistente overfor forskellige antibiotika, såsom penicilliner, cephalosporiner, aminoglycosider, sulfonamider og tetracycliner.

25 De her omhandlede forbindelser udviser ved ringe toksicitet en kraftig og bred antimikrobiel virkning. Disse egenskaber muliggør deres anvendelse som chemoterapeutiske aktive stoffer indenfor medicinen samt som stoffer til konservering af uorganiske og organiske materialer, især af organiske materialer af alle arter, f.eks. polymere, smøremidler, farver, fibre, læder, papir og træ, af
30 levnedsmidler og af vand.

35 De her omhandlede forbindelser er virksomme overfor et meget bredt spektrum af mikroorganismer. Ved hjælp af disse forbindelser kan man bekæmpe gramnegative og grampositive bakterier og bakteriellignende mikroorganismer, samt forhindre, bedre og/eller helbrede de på grund af disse sygdomsvækkere fremkaldte sygdomme.

Særlige virksomme er de her omhandlede forbindelser

0

mod bakterier og bakterielignende mikroorganismer.
De er derfor særlig godt egnede til prophylaxe og
chemoterapi af lokale og systemiske infektioner indenfor
human- og dyremedicinen, som fremkaldes af disse sygdoms-
vækkere.

5

Eksempelvis kan lokale og/eller systemiske
sygdomme behandles og/eller forhindres, som er forårsaget af følgende sygdomsvækkere eller af blandinger af følgende sygdomsvækkere:

10

Micrococcaceae, såsom staphylokokker, f.eks. *Staphylococcus aureus*, *Staph. epidermidis*, (*Staph.* = *Staphylococcus*),
Lactobacteriaceae, såsom streptokokker, f.eks. *Streptococcus pyogenes*, α - eller β -hæmolyserende streptokokker, ikke-
(γ -)-hæmolyserende streptokokker, enterokokker og *Diplococcus pneumoniae* (pneumokokker) (*Str.* = *Streptococcus*),
Enterobacteriaceae, såsom Escherichiae-bakterier af coli-gruppen: *Escherichia*-bakterier, f.eks. *Escherichia coli*,
Enterobacter-bakterier, f.eks. *E. aerogenes*, *E. Cloacae*,
Klebsiella-bakterier, f.eks. *K. pneumoniae*, *Serratia*, f.eks.
Serratia marcescens (*E.* = *Enterobacter*) (*K.* = *Klebsiella*),
Proteae-bakterier af Proteus-gruppen: *Proteus*, f.eks.
Proteus vulgaris, *Pr. morganii*, *Pr. rettgeri*, *Pr. mirabilis*,
(*Pr.* = *Proteus*),
Pseudomonadacea, såsom *Pseudomonas*-bakterier, f.eks.
Pseudomonas aeruginosa, (*PS.* = *Pseudomonas*),
Bacteroidaceae, såsom *Bacteroides*-bakterier, f.eks.
Bacteroides fragilis, (*B.* = *Bacteroides*).
Mykoplasmer, f.eks. *Mykoplasma pneumoniae*.

25

30

Den ovenfor anførte opremsning af sygdomsvækkere
er kun at betragte som eksempelvis og på ingen måde begrænsende.

35

Som sygdomme, der kan hindres, bedres og/eller helbredes med de her omhandlede forbindelser, skal eksempelvis nævnes:
sygdomme i åndedrætsvejene og svelget,
Otitis, pharyngitis, pneumonie, peritonitis, pyelonephritis,
cystitis, endocarditis, systeminfektioner, bronchitis,

0

arthritis, lokale infektioner, septiske sygdomme.

5

Til den foreliggende opfindelse hører farmaceutiske præparater, som foruden de ikke-toksiske, indifferente farmaceutisk egnede bærestoffer indeholder en eller flere af de her omhandlede forbindelser, eller som består af en eller flere af de her omhandlede aktive stoffer samt fremgangsmåder til fremstilling af disse præparater.

10

Til den foreliggende opfindelse hører desuden farmaceutiske præparater i doseringsenheder. Dette betyder, at præparaterne foreligger i form af enkelte dele, f.eks. tabletter, dragees, kapsler, piller, suppositorier og ampuller, hvis indhold af aktivt stof svarer til en brøkdel eller en mangedobling af en enkeltdosis. Doseringsenhederne kan f.eks. indeholde 1, 2, 3 eller 4 enkeltdoser, eller $1/2$, $1/3$ eller $1/4$ af en enkeltdosis. En enkeltdosis indeholder fortrinsvis mængden af aktivt stof, som indgives ved en applikation, og som sædvanligvis svarer til en en hel, en halv eller en tredjedel eller en fjerdedel af en dagsdosis.

20

Ved ikke-toksiske, indifferente farmaceutisk egnede bærestoffer skal forstås faste, halvfaste eller flydende fortyndingsmidler, fyldstoffer og formuleringshjælpemidler af enhver art.

25

Som foretrukne farmaceutiske præparater skal nævnes tabletter, dragees, kapsler, piller, granulater, suppositorier, opløsninger, suspensioner og emulsioner, pastaer, salver, geler, cremer, lotioner, puddere og sprays.

30

Tabletter, dragees, kapsler, piller og granulater kan indeholder det eller de aktive stoffer foruden de gængse bærestoffer, såsom (a) fyld- og strækkemidler, f.eks. stivelser, mælkesukker, rørsukker, glucose, mannitol og kiselsyre, (b) bindemidler, f.eks. carboxymethylcellulose, alginat, gelatine, polyvinylpyrrolidon, (c) fugttilbageholdelsesmidler, f.eks. glycerin, (d) sprængmidler, f.eks. agar-agar, calciumcarbonat og

35

natriumcarbonat, (e) opløsningsforhalere, f.eks. paraffin

0

og (f) resorptionsfremskyndere, f.eks. kvaternære ammoniumforbindelser, (g) fugtemidler, f.eks. cetylalkohol, glycerinmonostearat, (h) adsorptionsmidler, f.eks. kaolin og bentonit og (i) glidemidler, f.eks. talkum, calcium- og magnesiumstearat og faste polyethylenglycoler eller

5

blandinger af de under (a) til (i) anførte stoffer.

10

Tabletterne, drageesene, kapslerne, pillerne og granulaterne kan være forsynet med de gangse eventuelt opakiseringsmiddelholdige overtræk og omhylninger og også være sammensat således, at de eventuelt forhalet afgiver det eller de aktive stoffer udelukkende eller fortrinsvis i en bestemt del af fordøjelseskanalen, hvorved der som indlejringsmasser f.eks. kan anvendes polymersubstanser og voks.

15

Det eller de aktive stoffer kan eventuelt også foreligge på mikroindkapslet form sammen med et eller flere af de ovenfor anførte bærestoffer.

20

Suppositorier kan foruden det eller de aktive stoffer indeholde de gangse vandopløselige eller vand-uopløselige bærestoffer, f.eks. polyethylenglycoler, fedtstoffer, f.eks. kakaofedt, og højere estere (f.eks. C₁₄-alkohol med C₁₆-fedtsyre) eller blandinger af disse stoffer.

25

Salver, pastaer, cremer og geler kan foruden det eller de aktive stoffer indeholde de gangse bærestoffer, f.eks. animalske og vegetabiliske fedtstoffer, voks, paraffiner, stivelse, tragant, cellulosederivater, polyethylenglycoler, silicone, bentonit, kiselsyre, talkum og zinkoxid eller blandinger af disse stoffer.

30

Puddere og sprays kan foruden det eller de aktive stoffer indeholde de gangse bærestoffer, f.eks. mælkesukker, talkum, kiselsyre, aluminiumhydroxid, calciumsilicat og polyamidpulver eller blandinger af disse stoffer. Sprays kan desuden indeholde de gangse drivmidler, f.eks. chlorfluorcarbonhydrider.

35

0

5

10

Opløsninger og emulsioner kan foruden det eller de aktive stoffer indeholde de gængse bærestoffer, såsom opløsningsmidler, opløsningsformidlere og emulgatorer, f.eks. vand, ethylalkohol, isopropylalkohol, ethylcarbonat, ethylacetat, benzylalkohol, benzylbenzoat, propylenglycol, 1,3-dibutylenglycol, dimethylformamid, olier, især bomuldsfrøolie, jordnøddesolie, majskeolie, olivenolie, ricinusolie og sesamolie, glycerin, glycerinformal, tetrahydrofurfurylalkohol, polyethylenglycoler og fedtsyreestere af sorbitan eller blandinger af disse stoffer.

Til parenteral applikation kan opløsningerne og emulsionerne også foreligge i steril og blodisotonisk form.

15

Suspensioner kan foruden det eller de aktive stoffer indeholde de gængse bærestoffer, såsom flydende fortyndingsmidler, f.eks. vand, ethylalkohol, propylenglycol, suspensionsmidler, f.eks. ethoxylerede isostearylalkoholer, polyoxyethylensorbitol- og sorbitanestere, mikrokrySTALLINSK cellulose, aluminiummetahydroxid, bentonit, agar-agar og tragant eller blandinger af disse stoffer.

20

De nævnte formuleringsformer kan også indeholde farvegivende midler, konserveringsstoffer samt lugt- og smagsforbedrende tilsætninger, f.eks. pebermynteolie og eukalyptusolie samt sødemidler, f.eks. saccharin.

25

De terapeutisk virksomme forbindelser skal foreligge i de ovenfor anførte farmaceutiske præparater i fortrinsvis en koncentration på ca. 0,1 til 99,5, fortrinsvis på ca. 0,5 til 95 vægtprocent af den samlede blanding.

30

De ovenfor anførte farmaceutiske præparater kan foruden de her omhandlede forbindelser også indeholde yderligere farmaceutiske aktive stoffer.

Fremstillingen af de ovenfor anførte farmaceutiske præparater foregår på gængs måde ifølge kendte metoder, f.eks. ved blanding af det eller de aktive stoffer med bærestoffet eller bærestofferne.

35

De aktive stoffer eller de farmaceutiske præparater kan appliseres lokalt, oralt, parenteralt, intraperitonealt

0

og/eller rektalt, fortrinsvis oralt eller parenteralt, såsom intravenøst eller intramuskulært.

5

10

15

20

25

30

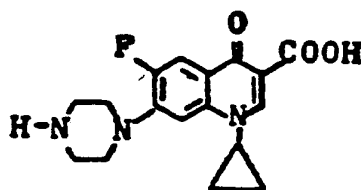
35

Almindeligvis har det vist sig fordelagtigt både indenfor humanmedicinen og indenfor veterinærmedicinen at indgive de her omhandlede aktive stoffer i samlede mængder på ca. 0,5 til ca. 500, fortrinsvis 5 til 100 mg/kg legemsvægt pr. 24 timer, eventuelt i form af flere enkeltindgivelse, til opnåelse af de ønskede resultater. En enkeltindgivelse indeholder det eller de omhandlede aktive stoffer fortrinsvis i mængder på ca. 1 til ca. 250, især 3 til 60 mg/kg legemsvægt. Det kan dog være nødvendigt at afvige fra de nævnte doseringer, afhængende af arten og legemsvægten af det individ, der skal behandles, arten og omfanget af sygdommen, præparatets art og applikationen af lægemidlet samt det tidsrum eller interval, inden for hvilket indgivelsen sker. Således kan det i nogle tilfælde være tilstrækkeligt at anvende mindre end de ovenfor anførte mængder aktivt stof, medens i andre tilfælde de ovenfor anførte mængder af aktivt stof skal overskrides. Fastlæggelsen af den til enhver tid nødvendige optimale dosering og applikationsart af de aktive stoffer kan let foretages af enhver fagmand på grundlag af hans faglige viden.

De her omhandlede forbindelser kan indgives i de gængse koncentrationer og præparater sammen med foderet eller med foderpræparater eller med drikkevandet. Herved kan man forhindre, bedre og/eller hele en infektion fremkaldt af gramnegative eller grampositive bakterier, og derved kan man opnå en fremme af væksten og en forbedring af anvendelsen af foderet.

De i de følgende eksempler anførte R_f -værdier er målt på silicagel 60-færdigplader (MERCK/Darmstadt) med methylenchlorid/methanol/17% vandig ammoniak (70/8/1) som opløsningsmiddel.

Fremstillingseksempler for udgangsforbindelserne:

Eksempel A

En blanding af 19,7 g 7-chlor-1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinolincarboxylsyre, 30,1 g vandfrit piperazin og 100 ml dimethylsulfoxid opvarmes i 2 timer til 135 til 140°C. Opløsningsmidlet bortdestilleres i finvakuum, reanensen suspenderes i H₂O, skilles fra ved sugning og vaskes med vand. Til den videre rensning gives det fugtige råprodukt et opkog med 100 ml vand, skilles fra ved sugning ved stuetemperatur, vaskes med H₂O og tørres i et vakuumtørreskab over CaCl₂ ved 100°C indtil vægskonstans. Der fås 19,6 g 1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(piperazinyl)-3-quinolincarboxylsyre med et sønderdelingspunkt på 255 til 257°C, R_f-værdi: 0,07.

De som udgangsmaterialer anvendte 7-chlor-1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinolincarboxylsyre (VII) fremstilles på følgende måde:

24,3 g magnesiumspåner suspenderes i 50 ml vandfri ethanol. Der tilsættes 5 ml carbontetrachlorid, og når reaktionen er kommet igang, tilsættes dråbevis en blanding af 160 g malonsyrediethylester, 100 ml absolut ethanol og 400 ml vandfri ether, hvorved der skal iagttages en heftig tilbagesvaling. Efter at reaktionen er klinget af, opvarmes der i yderligere to timer til kogning, afkøles med tøris/acetone til -5°C til -10°C, og ved denne temperatur tildryppes langsomt en opløsning af 227,5 g 2,4-dichlor-5-fluorbenzoylchlorid (I) i 100 ml absolut ether. Der omrøres i 1 time ved 0°C til -5°C, hvorpå man i løbet af natten lader temperaturen komme op på stuetemperatur og lader tilgå under isafkøling en blanding af 400 ml isvand og 25 ml koncentreret svovl-

0

syre. Faserne adskilles og efterekstraheres to gange med ether. De forenede etheropløsninger vaskes med mættet NaCl-opløsning, tørres med Na_2SO_4 , og opløsningsmidlet fjernes under formindsket tryk. Der fås 349,5 g

5 2,4-dichlor-5-fluorbenzoylmalonsyrediethylester (3) som råprodukt.

10

En emulsion af 34,9 g rå 2,4-dichlor-5-fluorbenzoylmalonsyrediethylester (3) i 50 ml vand tilsættes 0,15 g p-toluensulfonsyre. Der opvarmes under god omrøring i

3 timer til kogning, den afkølede emulsion ekstraheres flere gange med methylenchlorid, de forenede CH_2Cl_2 -opløsninger vaskes én gang med mættet NaCl-opløsning, tørres med Na_2SO_4 , og opløsningsmidlet bortdestilleres under formindsket tryk. Fraktioneringen af remanensen

15 i finvakuum giver 21,8 g 2,4-dichlor-5-fluorbenzoyleddikesyreethylester (4) med et kogepunkt på $127-142^\circ\text{C}/0,09$ mbar.

20

En blanding af 21,1 g 2,4-dichlor-5-fluorbenzoyleddikesyreethylester (4), 16,65 g o-myresyreethylester og 18,55 g eddikesyreanhydrid opvarmes i 2 timer til 150°C . Derpå bortdestilleres de flygtige bestanddele i vandstrålevakuum og til sidst i finvakuum ved en badtemperatur på 120°C . Tilbage bliver 25,2 g rå 2-(2,4-dichlor-5-benzoyl)-3-ethoxyacrylsyreethylester (5). Denne er til-

strækkeligt ren til de videre omsætninger.

25

En opløsning af 24,9 g 2-(2,4-dichlor-5-fluorbenzoyl)-3-ethoxyacrylsyreethylester (5) i 80 ml ethanol tilsættes dråbevis under isafkøling og omrøring 4,3 g cyclopropylamin. Når den eksoterme reaktion er klinget af, omrøres der i yderligere 1 time ved stuetemperatur, opløsningsmidlet fjernes under formindsket tryk, og remanensen omkrystalliseres fra cyclohexan/petroleumsether. Der fås 22,9 g

30 2-(2,4-dichlor-5-fluorbenzoyl)-3-cyclopropylaminoacrylsyreethylester (6) med et smeltepunkt på $89-90^\circ\text{C}$.

35

En opløsning af 31,9 g 2-(2,4-dichlor-5-fluorbenzoyl)-3-cyclopropylaminoacrylsyreethylester (6) i 100 ml vandfri dioxan tilsættes portionsvis under isafkøling og

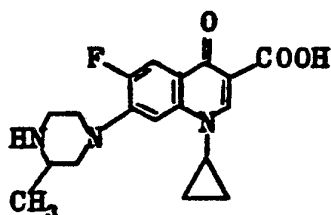
0

omrøring 3,44 g 80%'s natriumhydrid. Derefter omrøres
 der i 30 minutter ved stuetemperatur og i 2 timer under
 tilbagesvaling, og dioxanen fjernes under formindsket
 tryk. Remanensen (40,3 g) suspenderes i 150 ml vand,
 5 tilsættes 6,65 g ætskali og tilbagesvales i 1,5 timer.
 Den varme opløsning filtreres og eftervaskes med H₂O.
 Derefter syrnes der med halvkonsentreret saltsyre under
 isafkøling til en pH-værdi på 1 til 2, bundfaldet skilles
 fra ved sugning, vaskes med vand og tørres under for-
 10 mindsket tryk ved 100°C. Der fås på denne måde 27,7 g
 7-chlor-1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinolin-
 carboxylsyre (VII) med et smeltepunkt på 234-237°C.

15

Eksempel B

20

X 1/2 H₂O

25

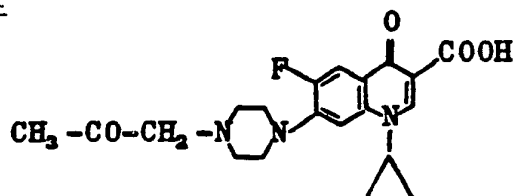
30

35

En blanding af 2,8 g (0,01 mol) 7-chlor-1-cyclopropyl-
 -6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinolincarboxylsyre og 5,1 g
 (0,051 mol) 2-methylpiperazin i 6 ml dimethylsulfoxid op-
 varmes i 2 timer til 140°C. Derefter bortdestilleres
 opløsningsmidlet i højvakuum, remanensen tilsættes 6 ml
 varmt vand og holdes i 1 time på 95°C. Der afkøles med
 is, det udfældede bundfald skilles fra ved sugning,
 vaskes med lidt vand og opløses i en blanding af 0,8 ml
 eddikesyre og 10 ml vand ved 90 til 100°C. Filtratet
 bringes til en pH-værdi på 8 med kaliumhydroxidopløs-
 ning (0,75 g KOH i 0,7 ml vand), og det udfældede
 bundfald omkrystalliseres fra methanol. Der fås 1,8 g
 (52% af det teoretiske) 1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-
 -dihydro-4-oxo-7-(3-methyl-1-piperazinyl)-3-quinolin-
 carboxylsyre-semihydrat med et sønderdelingspunkt på
 230-232°C. R_f-værdi: 0,11.

De følgende eksempler tjener til nærmere belysning af fremgangsmåden ifølge opfindelsen.

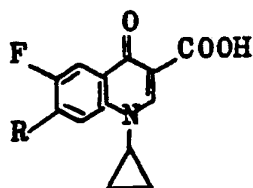
Eksempel 1



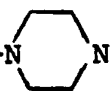
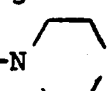
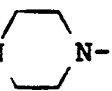
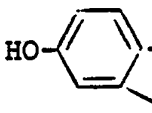
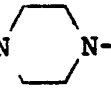
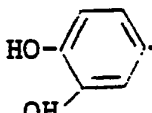
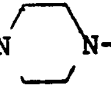
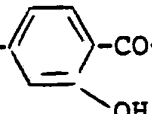
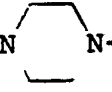
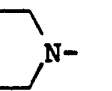
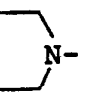
En blanding af 23,2 g (0,07 mol) 1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazinyl)-3-quinolincarboxylsyre og 9,8 g chloracetone opvarmes i 350 ml dimethylformamid med 14,7 g triethylamin i 3 timer til 80°C. Der koncentrerer i højvakuum, reanensen udrøres med 140 ml vand, og det uopløste faste stof omkrystalliseres fra glycolmonomethylether. Udbytte: 17 g (62,8% af det teoretiske) 1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-[4-(2-oxopropyl)-1-piperazinyl]-3-quinolincarboxylsyre med et sønderdelingspunkt på 220 til 225°C, R_f-værdi: 0,15.

Analogt med fremgangsmåden beskrevet i eksempel 1 fremstilles følgende forbindelser:

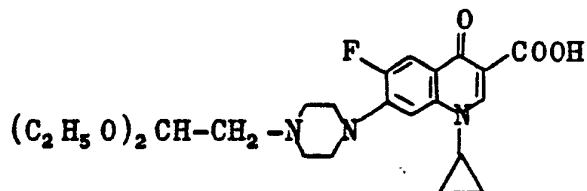
0



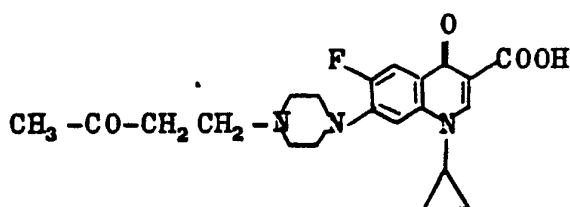
5

Eksempel	R	Smeltepunkt	R _f -værdi
2	$(\text{CH}_3)_3\text{C}-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{N}$  N-	207-210°C	0,22
3	$\text{CH}_3-\text{CO}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{N}$  N-	268-271°C	0,29
4	 $-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{N}$  N-	198-202°C	0,32
5	 $-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{N}$  N-	150-154°C	0,16
6	 $-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{N}$  N-	210-215°C	0,08
7	$\text{CH}_3\text{O}-$  $-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{N}$  N-	224-227°C	0,32
8	$\text{F}-$  $-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{N}$  N-	168-171°C (søndd.)	0,33
9	$\text{Cl}-$  $-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{N}$  N-	197-199°C (søndd.)	0,32

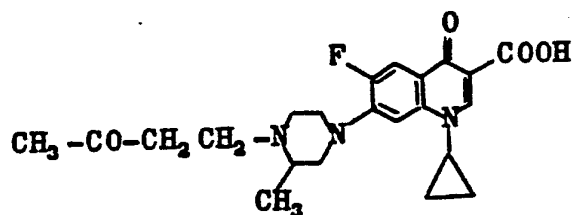
35

Eksempel 10

En blanding af 3,3 g (0,01 mol) 1-cyclopropyl-
-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazinyl)-3-quinolin-
carboxylsyre, 3,85 g (0,02 mol) bromacetaldehyddiethyl-
acetal, 2,1 g triethylamin og 3,35 g kaliumiodid opvarmes
i 11 timer til 90°C. Opløsningen koncentrerer i høj-
vakuum, udrøres med 20 ml methanol, og det udfældede
bundfald vaskes flere gange med vand og udkoges med
methanol. Udbytte: 1,3 g (29%) 1-cyclopropyl-7-[4-
-(2,2-diethoxyethyl)-1-piperazinyl]-6-fluor-1,4-dihydro-
-4-oxo-3-quinolincarboxylsyre med et sønderdelingspunkt
på 208 til 212°C, R_F -værdi: 0,40.

Eksempel 11

3,31 g (0,01 mol) 1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-
-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazinyl)-3-quinolincarboxylsyre
og 3,9 g methylvinylketon opvarmes i 50 ml ethanol i
2 timer under tilbagesvaling. Der skilles fra ved sugning,
vaskes med methanol, og der fås 2,5 g (62,3% af det teoretiske)
1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-[4-(3-
-oxobutyl)-1-piperazinyl]-3-quinolincarboxylsyre
med et sønderdelingspunkt på 185-187°C, R_F -værdi: 0,14.

Eksempel 12

Analogt med fremgangsmåden beskrevet i eksempel 12 fås der med udgangsproduktet fra eksempel B 1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-7-[3-methyl-4-(3-oxobutyl)-1-piperazinyl]-4-oxo-3-quinolincarboxylsyre (87% af det teoretiske) med et sønderdelingspunkt på 176 til 178°C, R_f -værdi: 0,39.

I den følgende tabel er anført de minimale hæmningskoncentrationer (MHK) ved forskellige bakterier for nogle af de her omhandlede forbindelser.

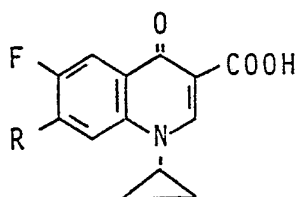
Minimale hæmningskoncentrationer i mcg/ml i agarfortyndingstest, Denley-Multipoint-Inokulationsmetode

S t a m m e	Eksempel 4	Eksempel 1	Eksempel 5	Eksempel 8	Eksempel 11	Eksempel 9
E. coli Neumann	0,03	0,06		$\leq 0,015$	$\leq 0,015$	0,03
E. coli A 261	$\leq 0,015$	$\leq 0,015$		$\leq 0,015$	$\leq 0,015$	$\leq 0,015$
Klebsiella 8085	0,125	0,06		0,03	$\leq 0,015$	0,125
Klebsiella 6179	0,5	2		0,25	0,25	1
Klebsiella 57 USA	0,06	1		0,03	0,06	0,5
Proteus morganii 932	$\leq 0,015$	0,06		$\leq 0,015$	$\leq 0,015$	0,03
Providencia 12052	128	128		64	32	>128
Staphylococcus Fk 422	2	0,25	0,25	1	0,5	2
1756	1	0,25	0,25	1	0,5	2
133	2	0,25	0,25	1	0,5	2

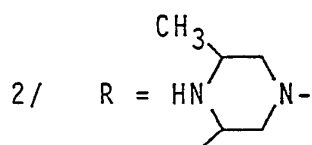
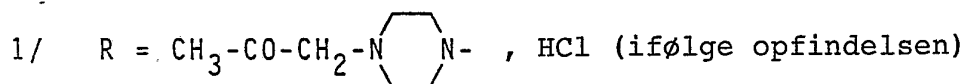
Biologiske forsøg**Forsøg 1**

MHK-værdierne af forbindelser ifølge opfindelsen bestemmes og sammenlignes med de tilsvarende værdier for
 5 ciprofloxacin, ciprofloxacinderivater og norfloxacin.

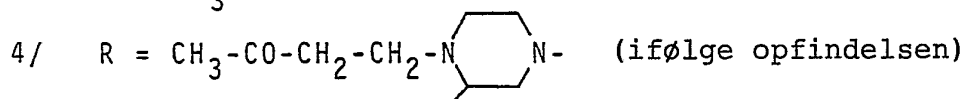
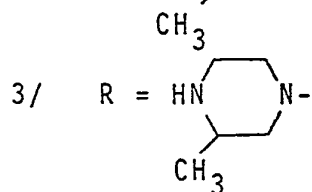
10



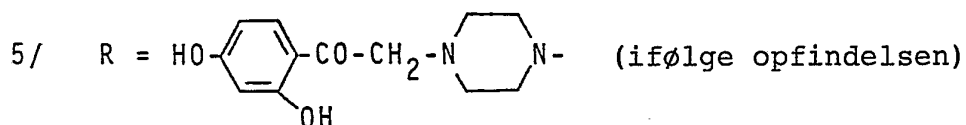
15



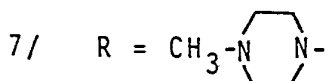
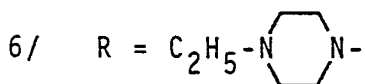
20



25



30



35

MHK-værdier (mg/liter) som bestemt ved agarfortyndingsmetoden
(Denley multipoint inoculator; Iso-Sensitest agar, Oxoid)

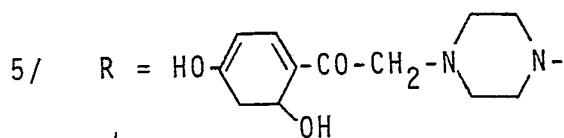
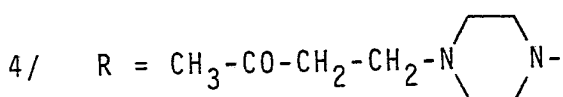
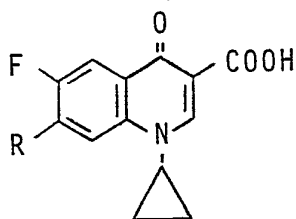
Art	Stamme	7	6	2	1	4	3	5	Ciprofloxacin	Norfloxacin
<i>Escherichia coli</i>	Neumann	≥ 0.015	≥ 0.015	≥ 0.015	0.25	0.015	≥ 0.015	0.125	≥ 0.015	0.062
	455/7	0.5	1	1	32	1	0.5	8	1	2
	A261	≥ 0.015	≥ 0.015	≥ 0.015	0.25	0.015	≥ 0.015	0.062	≥ 0.015	≥ 0.015
<i>Klebsiella</i> sp.	63	≥ 0.015	≥ 0.015	≥ 0.015	1	0.015	≥ 0.015	0.25	≥ 0.015	0.125
	8085	≥ 0.015	0.031	≥ 0.015	1	0.015	≥ 0.015	0.25	≥ 0.015	0.062
<i>Proteus mirabilis</i>	8223	0.5	0.5	2	16	1	0.5	4	1	2
	8175	0.062	0.062	0.125	2	0.031	0.031	0.25	0.031	0.125
<i>P. vulgaris</i>	1017	≥ 0.015	≥ 0.015	≥ 0.015	0.125	0.015	≥ 0.015	0.125	≥ 0.015	≥ 0.015
	932	≥ 0.015	≥ 0.015	0.031	0.5	0.015	≥ 0.015	0.062	≥ 0.015	0.031
	11006	≥ 0.015	0.031	0.062	0.5	0.015	≥ 0.015	0.125	≥ 0.015	0.031
<i>Providencia</i> sp.	12012	≥ 0.015	0.031	0.031	2	0.015	≥ 0.015	0.25	≥ 0.015	0.062
	12052	0.5	0.5	2	32	4	2	32	2	8
<i>Serratia marcescens</i>	16040	2	2	2	64	2	2	16	1	8
<i>Staphylococcus aureus</i>	FK 422	0.125	0.062	0.125	1	0.25	0.125	0.125	0.25	1
	1756	0.125	0.062	0.125	1	0.25	0.125	0.125	0.125	0.5
	133	0.125	0.062	0.125	1	0.25	0.125	0.125	0.125	0.5
<i>Streptococcus faecalis</i> (<i>Enterococcus</i>)	27101	0.25	0.25	0.5	4	0.25	0.25	1	0.25	0.5
	9790	0.5	0.5	0.5	8	0.5	0.25	1	0.25	1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Walter	0.25	0.5	0.5	8	0.125	0.25	1	0.125	0.5
	Ellsworth	0.25	0.25	0.5	8	0.125	0.25	1	0.062	0.5

Det fremgår af resultaterne af forsøg 1, at forbindelserne ifølge opfindelsen ved dette forsøg udviser en virkning af ca. samme størrelse som de kendte forbindelser.

5 Forsøg 2

En kultur natten over af organismen fortyndes og inkuberes i 2 timer under omrøring for at bringe bakterierne i den logaritmiske vækstfase. Ca. 4×10^8 bakterieceller optaget i fysiologisk natriumchloridopløsning injiceres intraperitonealt. De inficerede dyr behandles én gang 0,5 timer efter infektionen. Dødsraterne noteres indtil den 6. dag efter infektionen.

Forbindelserne ifølge opfindelsen fremstillet ifølge eksempel 4 og 5 sammenlignes med ciprofloxacin.



Forbindelse 4, 40 mg/kg:

Antal dage efter

infektion	1	2	3	4	5	6
% Overlevende dyr	100	100	90	90	90	90

5

Forbindelse 5, 40 mg/kg:

Antal dage efter

infektion	1	2	3	4	5	6
% Overlevende dyr	100	80	80	80	80	80

10

Ciprofloxacin, 40 mg/kg:

Antal dage efter

infektion	1	2	3	4	5	6
% Overlevende dyr	100	60	40	40	30	30

15

Forbindelse 2, 20 mg/kg:

Antal dage efter

infektion	1	2	3	4	5	6
% Overlevende dyr	90	90	90	90	90	90

20

Forbindelse 3, 20 mg/kg:

Antal dage efter

infektion	1	2	3	4	5	6
% Overlevende dyr	100	90	70	70	70	70

25

Ciprofloxacin, 20 mg/kg:

Antal dage efter

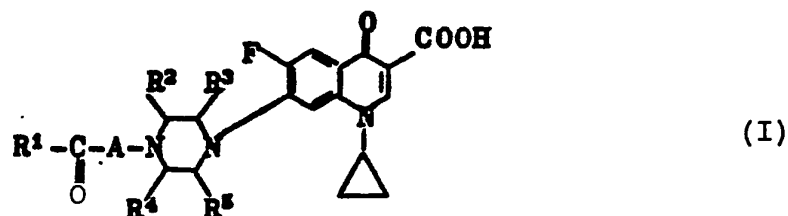
infektion	1	2	3	4	5	6
% Overlevende dyr	80	30	20	20	20	20

30

35

P a t e n t k r a v .

1. 1-Cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-[4-substitueret-1-piperaziny]l-3-quinolincarboxylsyre med den almene formel

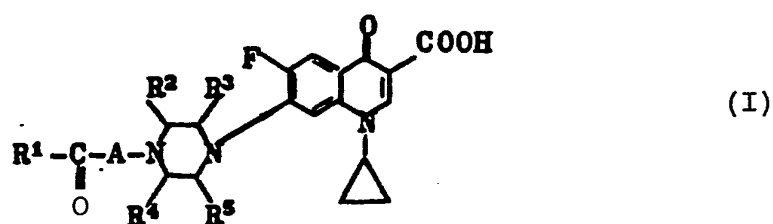


10

hvor R¹ betyder hydrogen, ligekædet eller forgrenet alkyl med 1 til 4 carbonatomer eller phenyl, som eventuelt er substitueret 1 eller 2 gange med fluor, chlor, brom, hydroxy eller alkoxy med 1 til 4 carbonatomer, R², R³, R⁴ og R⁵ betyder hydrogen, eller n-alkyl med 1-3 carbonatomer, og A betyder en alkylengruppe med 1 til 4 carbonatomer, som eventuelt er substitueret med alkyl med 1 til 4 carbonatomer eller phenyl, og deres farmaceutisk anvendelige syreadditions-, alkalimetall- og jordalkalimetalsalte og hydrater.

20

2. 1-Cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-[4-substitueret-1-piperaziny]l-3-quinolincarboxylsyre ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved formlen



25

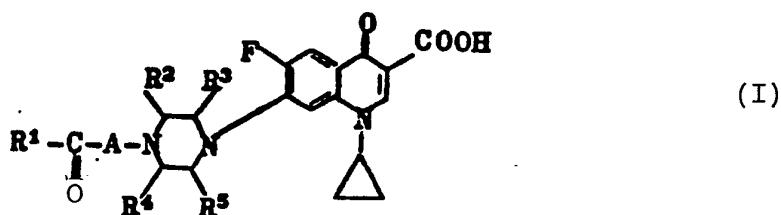
30 hvori R¹ betyder hydrogen, ligekædet eller forgrenet alkyl med 1 til 3 carbonatomer eller phenyl, som eventuelt er substitueret 1 eller 2 gange med fluor, chlor, brom, hydroxy eller alkoxy med 1 til 4 carbonatomer R², R³, R⁴ og R⁵ betyder hydrogen, methyl eller ethyl, og A betyder alkyl med 1 til 3 carbonatomer, samt farmaceutisk anvendelige syreadditionssalte-, alkalimetall- og jordalkalimetalsalte og hydrater

35

deraf.

3. 1-Cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-[4-substitueret-1-piperaziny]l-3-quinolincarboxylsyre ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved formlen

5



10

hvor R^1 betyder hydrogen, alkyl med 1 til 2 carbonatomer eller phenyl, som eventuelt er substitueret 1 eller 2 gange med fluor, chlor, hydroxy eller alkoxy med 1 til 2 carbonatomer, R^2 betyder hydrogen, methyl eller ethyl, R^3 betyder hydrogen, R^4 betyder hydrogen, ethyl eller methyl, R^5 betyder hydrogen eller methyl, og A betyder alkyl med 1 til 2 carbonatomer, samt farmaceutisk anvendelige syreadditions-, alkalimetall- og jordalkalimetalsalte og hydrater deraf.

4. Forbindelse ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at det er 1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-[4-(2-oxopropyl)-1-piperaziny]l-3-quinolincarboxylsyre.

5. Forbindelse ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at det er 1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-[4-(4-fluorphenacyl)-1-piperaziny]l-3-quinolincarboxylsyre.

6. Forbindelse ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at det er 1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-[4-(3-oxobutyl)-1-piperaziny]l-3-quinolincarboxylsyre.

7. Forbindelse ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at det er 1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-[3-methyl-4-(3-oxobutyl)-1-piperaziny]l-3-quinolincarboxylsyre.

8. 1-Cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-[4-substitueret-1-piperaziny]l-3-quinolincarboxylsyre ifølge krav 1 samt farmaceutisk anvendelige syreadditions-, alkalimetall- og jordalkalimetalsalte og hydrater deraf til behandling af bakterielle sygdomme.

0

9. Lægemiddel, k e n d e t e g n e t ved, at det indeholder mindst én forbindelse ifølge krav 1.

10. Fremgangsmåde til fremstilling af antibakterielle midler, k e n d e t e g n e t ved, at forbindelser ifølge krav 1 blandes med indifferente, ikke-toksiske, farmaceutisk egnede bærestoffer.

10

15

20

25

30

35