

ČESKOSLOVENSKÁ
SOCIALISTICKÁ
REPUBLIKA
(19)



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

235545

(11) (B2)

(51) Int. Cl.³

C 07 D 295/10
C 07 D 295/10,
295/14, 221/00
//A 61 K 31/495

(22) Přihlášeno 24 08 79
(21) (PV 5364-83)
(32) (31)(33) Právo přednosti od 25 08 78
(104235), od 20 12 78 (157939),
od 29 12 78 (162095) Japonsko

(40) Zveřejněno 31 08 84

(45) Vydáno 15 11 86

(72) Autor vynálezu

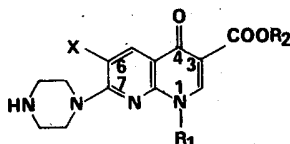
MATSUMOTO JUNICHI, TAKATSUKI, TAKASE YOSHIKI, AMAGASAKI,
NISHIMURA YOSHIRO, NEYAGAWA (Japonsko)

(73) Majitel patentu

LABORATOIRE ROGER BELLON, NEUILLY SUR SEINE (Francie)

(54) Způsob přípravy derivátů 1-ethyl nebo vinyl-6-halogen-1,4-dihydro-4-oxo-7-/1-piperazinyl/-1,8-naftyridinu

Vynález se týká způsobu výroby nových naftyridinových derivátů s vysokou antibakteriální účinností obecného vzorce I



(I),

kde znamená

X atom fluoru nebo chloru,

R₁ etylovou nebo vinylovou skupinu a

R₂ atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku

a jejich netoxických, farmaceuticky vhodných solí.

Soli naftyridinových sloučenin obecného vzorce se vyrábějí z naftyridinových sloučenin obecného vzorce I a kyselin nebo zásad. Kyselinami mohou být různé anorganické a organické kyseliny. Příklady vhodných kyselin jsou kyselina chlorovodíková, kyselina octová, kyselina mléčná, kyselina jantarová, laktobionová kyselina a metansulfonová kyselina. Zásadami mohou být jakékoliv anorganické nebo organické zásady, které jsou schopné vytvářet soli s karboxylovou skupinou sloučeniny obecného vzorce I. Příklady vhodných zásad jsou hydroxidy kovů, jako je hydroxid sodný nebo draselný, a uhličitany kovů, jako je uhličitán sodný nebo draselný.

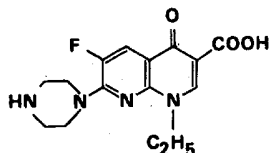
Zvláště výhodnými solemi sloučenin obecného vzorce I jsou hydrochloridy nebo metansulfonáty.

235545

Za určitých podmínek mohou naftyridinové soli obecného vzorce I vytvářet hydráty. Rovněž tyto hydráty jsou zahrnuty pod pojmem naftyridinové sloučeniny obecného vzorce I podle tohoto vynálezu.

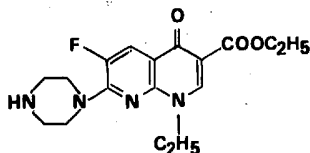
Typické příklady nových sloučenin podle tohoto vynálezu s jejich strukturními vzorci jsou udány níže:

1-etyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperaziny)-1,8-naftyridin-3-karboxylová kyselina (sloučenina 1) vzorce



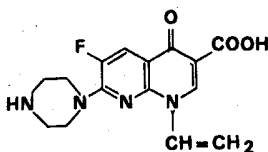
a její netoxické farmaceuticky vhodné soli.

Etyl-1-etyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperaziny)-1,8-naftyridin-3-karboxylát (etyléster sloučeniny 1) vzorce



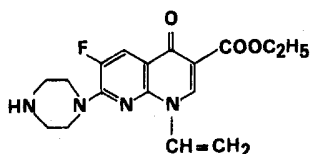
a jeho netoxické farmaceuticky vhodné soli.

6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperaziny)-1-vinyl-1,8-naftyridin-3-karboxylová kyselina (sloučenina 2) vzorce



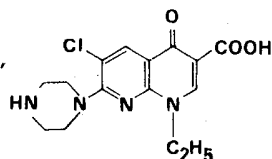
a její netoxické farmaceuticky vhodné soli.

Etyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperaziny)-1-vinyl-1,8-naftyridin-3-karboxylát (etyléster sloučeniny 2) vzorce



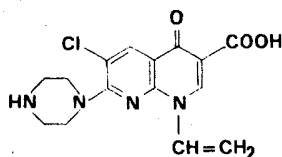
a jeho netoxické farmaceuticky vhodné soli.

6-chlor-1-etyl-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazinyl)-1,8-naftyridin-3-karboxylová kyselina (sloučenina 3) vzorce



a její netoxické farmaceuticky vhodné soli a

6-chlor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazinyl)-1-vinyl-1,8-naftyridin-3-karboxylová kyselina (sloučenina 4) vzorce

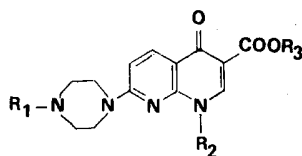


a její netoxické farmaceuticky přijatelné soli.

Z naftyridinových sloučenin podle tohoto vynálezu je sloučenina 1 a její soli nej-cennějším antibakteriálním činidlem. Jak je zde dále v tabulkách I a VI níže uvedeno, sloučenina 1 a její soli vykazují velmi vysoké antibakteriální účinnosti v testech in vitro i testech in vivo na grampozitivní a gramnegativní bakterie včetně *Pseudomonas aeruginosa*. Jelikož jejich toxicita je extrémně nízká, jsou užitečné pro léčení nejen infekcí močového traktu, které jsou způsobovány různými grampozitivními a gramnegativními bakteriemi, ale také při léčení systémových infekcí způsobených těmito bakteriemi.

Vedle sloučeniny 1 a jejích solí jsou cennými antibakteriálními činidly také sloučenina 2 a její soli. Nižší alkylestery sloučenin 1 a 2 mají dosti vysokou antibakteriální účinnosti in vivo. Tyto estery jsou užitečné nejen jako antibakteriální činidla, ale také jako meziprodukty při syntéze sloučenin 1 a 2.

US patent č. 4 017 622 popisuje piperazinové deriváty obecného vzorce



a jejich soli, které jsou strukturálně podobné sloučeninám podle tohoto vynálezu. Ve shora uvedeném vzorci

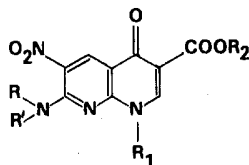
- R^1 znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, benzylovou skupinu nebo acetylovou skupinu,
- R^2 znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, benzylovou skupinu nebo vinylovou skupinu a
- R^3 znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku.

Jak je jasně vidět ze shora uvedeného vzorce, 1,8-naftyridinové deriváty popsané v US patentu č. 4 017 622 nemají v poloze 6 naftyridinového jádra žádný substituent.

Výzkumy autorů tohoto vynálezu ukázaly, jak je udáno níže v tabulce I a II, že sloučeniny podle tohoto vynálezu mají mnohem lepší antibakteriální účinnost na gramne-

gativní bakterie včetně *Pseudomonas aeruginosa* a také proti grampozitivním bakteriím než mají 1,8-naftyridinové deriváty objevené ve shora uvedeném US patentu.

Japonský patentový vykládací spis č. 83 590/77 (jehož souhrn je popsán v Central Patent Index publikovaném Derwent Publication Ltd., pod č. 60 389Y/34) popisuje 6-nitro-1,8-naftyridinové deriváty obecného vzorce



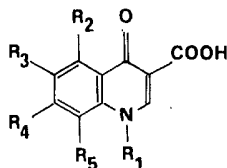
v němž

-N/R/R' je členem skupiny, která sestává ze skupiny aminové, substituované anilinové, alkylaminové, cykloalkylaminové, dialkylaminoalkylaminové, hydroxyalkylaminové, dialkylaminové, alkylalylaminové, alkylcykloalkylaminové, dihydroxyalkylaminové, pyrrolidonové, piperidinové, morfolinové a piperazinové, přičemž

R₁ a R₂ znamenají nižší alkylovou skupinu.

Japonská publikace však pouze uvádí, že tyto sloučeniny mají antitrichomonální účinnost. Netýká se tedy antibakteriálních činidel, jichž se týká tento vynález.

V souhrnu v Proceedings of the 98 th Annual Meeting of Pharmaceutical Society of Japan, str. 233 (publikování 10. března 1978) se uvádí, že sloučeniny obecného vzorce



v němž

R₁ znamená etylovou skupinu nebo jí odpovídající skupinu.

R₂ znamená atom vodíku,

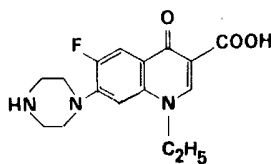
R₃ a R₅ znamenají skupinu typu elektron-akceptoru a

R₄ znamená skupinu typu elektron-donoru,

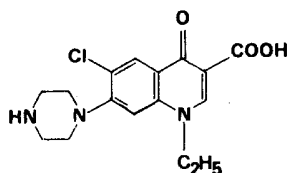
mají silnou účinnost.

V této publikaci se konstatuje, že u sloučenin shora uvedeného obecného vzorce, v němž R₃ a R₅ znamenají atom chloru nebo fluoru a R₄ znamená piperazinovou nebo substituovanou piperazinovou skupinu, byl studován vzájemný vztah mezi jejich strukturami a účinnostmi a že u sloučenin obecného vzorce, ve kterém R₁ znamená etylovou skupinu, R₂ znamená atom vodíku, R₃ a R₅ znamenají atom chloru nebo fluoru a R₄ znamená piperazinovou skupinu, bylo nalezeno, že vykazují silnější antibakteriální účinnosti než kyselina nalidixová.

US patent č. 4 146 719, který odpovídá belgickému patentu 863 429, popisuje chinolinové deriváty následujícího vzorce (o této sloučenině se mluví jako o sloučenině D)

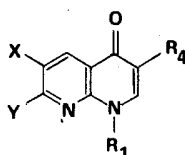


Japonský patentový vykládací spis č. 65 887/78 (jehož souhrn je popsán v Der. 52 436 A/29/ popisuje chinolinový derivát vzorce (o této sloučenině se dále mluví jako o sloučenině C)



Výzkumy autorů tohoto vynálezu ukázaly, jak udávají dále tabulky II a III, že sloučeniny 1 a 2 podle tohoto vynálezu mají mnohem lepší antibakteriální účinnosti proti gramnegativním bakteriím včetně *Pseudomonas aeruginosa* než chinolinové deriváty, jako jsou sloučeniny C a D.

Sloučeniny obecného vzorce I a jejich soli se vyrábějí tak, že se nechává reagovat sloučenina obecného vzorce II



(II),

kde znamená

Y atom halogenu, metoxyskupinu, etoxyskupinu, metyltioskupinu, etyltioskupinu, metylsulfinylovou skupinu, etylsulfinylovou skupinu, metylsulfonylovou skupinu, etylsulfonylovou skupinu, metylsulfonyloxyskupinu, etylsulfonyloxyskupinu, benzensulfonyloxyskupinu nebo p-toluensulfonyloxyskupinu,

R₄ karboxylovou skupinu, skupinu obecného vzorce

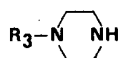
-COOR,

nebo skupinu R₄' přičemž R₄' znamená kyanoskupinu, karbamoylovou skupinu, amidinoskupinu nebo skupinu obecného vzorce



R znamená alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku a

R₁ a X mají u obecného vzorce I uvedený význam, se sloučeninou obecného vzorce III



(III),

kde znamená

R₃ atom vodíku nebo chránicí skupinu.

Výsledná sloučenina v poloze 3 se substituentem R₄ ve významu skupiny R₄' se podrobí hydrolýze. Z výsledné sloučeniny, ve které R₃ znamená chránicí skupinu, se tato chránicí skupina odštěpí. Popřípadě se získaná sloučenina převádí na netoxickou farmaceuticky vhodnou sůl.

Reakce v poloze 7 1,8-naftyridinového jádra se provádí zehříváním sloučeniny obecného vzorce II a III v rozpouštědle, popřípadě v zatavené reakční nádobě. Tato reakce se s výhodou provádí za přítomnosti zásady, která slouží jako akceptor kyseliny. Takovou zásadou

je například hydrogenuhličitán sodný, uhličitán sodný, uhličitán draselný, triethylamin, pyridin nebo pikolin. Sloučeniny obecného vzorce II a obecného vzorce III se obvykle používají ve stechiometrických množstvích. Sloučenina obecného vzorce II se může používat v nebytku, aby sloužila jako akceptor kyseliny.

Sloučenina obecného vzorce II se může používat ve formě hydrátu nebo ve formě adiční soli s kyselinou, jako například ve formě hydrochloridu. Výhodnou reakční teplotou je teplota v rozmezí od 20 do 150 °C.

Rozpouštědla, která se používají v této reakci, vybírají podle vlastností použitých výchozích materiálů. Příklady rozpouštědel jsou alifatické alkoholy, jako je například etanol nebo propenol, aromatické uhlovodíky, jako je benzen nebo toluen, halogenalkany, jako je například dichloreten nebo chloroform, etery, jako je například tetrahydrofuren, dioxan nebo difenyleter, acetonitril, dimetylsulfoxid, dimetylformamid a voda. Rozpouštědla se mohou používat buď samotná nebo ve vzájemných kombinacích.

Výsledná sloučenina v poloze 3 se substituentem R_4 ve významu skupiny, R_4' se dále podrobuje hydrolýze a vzniklá sloučenina obecného vzorce I, kde R_3 znamená chránicí skupinu, se podrobuje reakci, při které dochází k odštěpení chránicí skupiny (například solvolýze nebo hydrogenolýze) za získání žádané sloučeniny.

Hydrolizační reakce skupiny R_4' se provádí uváděním do styku získané sloučeniny s vodou; obecně se tato reakce k urychlení provádí v přítomnosti katalyzátoru, například kyseliny nebo zásady. Jakožto příklady kyselin se uvádějí anorganické kyseliny, jako kyselina chlorovodíková, bromovodíková, sírová nebo fosforečná kyselina a organické kyseliny, jako kyselina octová, trifluorocetová, mravenčí a toluensulfonová kyselina. Jakožto příklady zásad se uvádějí hydroxidy alkalických kovů, jako je hydroxid sodný a kovů alkalických zemin, jako hydroxid barnatý, uhličitany alkalických kovů, jako uhličitán sodný nebo draselný a octan sodný.

Hydrolizační reakce se také může provádět přímo zahříváním vzniklé sloučeniny v přítomnosti shora uvedené kyseliny a pak přidáním vody. Rozpouštědlem je zpravidla voda, avšak v závislosti na vlastnostech vzniklé sloučeniny se může spolu s vodou používat organické rozpouštědlo, jako například etanol, dioxan, etylenglykoldimetyler, benzen nebo octová kyselina. Reakční teplota má být zpravidla 0 až 150 °C, s výhodou 30 až 100 °C.

V případě, kdy R_3 ve vzniklé sloučenině znamená chránicí skupinu, se taková chránicí skupina odstraňuje solvolýzou, včetně hydrolýzy nebo například hydrogenolýzou.

Chránicí skupina symbolu R_3 je skupina, která se může odštěpit solvolýzou včetně hydrolýzy nebo hydrogenolýzy.

Jakožto zvláštní příklady chránicí skupiny symbolu R_3 , která se může odstranit solvolýzou, se uvádějí acylové skupiny, jako jsou například skupina formylová, acetylová, trifluoracetylová, benzyloxykarbonylová, terc.butoxykarbonylová, p-metoxybenzyloxykarbonylová, vinyloxykarbonylová, etoxykarbonylová a beta-(p-toluensulfonyl)etoxycarbonylová skupina, arylsulfenyllové skupiny, jako je například o-nitrofenylsulfenyllová skupina, tri/nížší/alkylsilylové skupiny, jako je trimetylsilylová skupina, metylové skupiny substituované fenylovou skupinou, jako je tritylová skupina, tetrahydropyranylová skupina nebo difenylfosfinylová skupina.

Specifickými příklady skupiny symbolu R_3 které se mohou odstranit hydrogenolýzou, jsou arylsulfonylové skupiny, jako je p-toluensulfonylová skupina, metylové skupiny substituované fenylovou skupinou nebo benzyloxy skupinou, jako je benzylová skupina, tritylová skupina nebo benzyloxymetylová skupina, acylové skupiny, jako je benzyloxy-

karbonylová skupina, p-metoxybenzyloxykarbonylová skupina, beta,beta,beta-trichloretoxykarbonylová skupina nebo beta-jodetoxykarbonylová skupina.

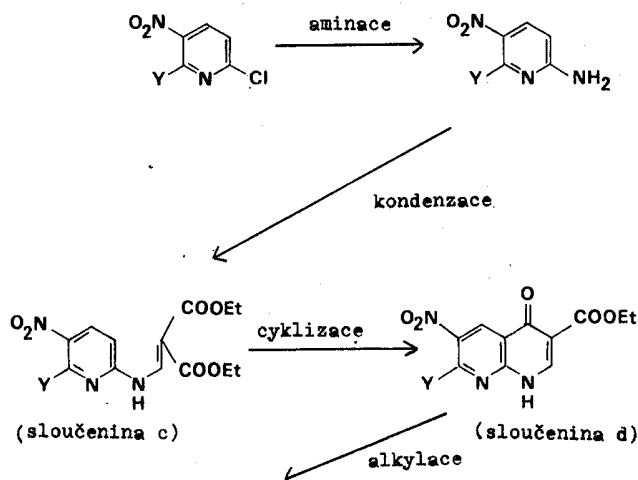
Jestliže symbol R_3 znamená solvolyticky odštěpitelnou skupinu, provádí se odstranění takové chránicí skupiny solvolýzou vzniklé sloučeniny včetně hydrolýzy vzniklé sloučeniny. Tato solvolytická reakce, zahrnující hydrolýzu, se provádí uváděním do styku vzniklé sloučeniny s rozpouštědlem v přítomnosti nebo v nepřítomnosti katalyzátoru, jako je kyselina nebo zásada. Jako příklady anorganických kyselin se uvádějí kyselina chlorovodíková, bromovodíková, sírová nebo fosforečná kyselina jako příklady organických kyselin se uvádějí kyselina octová, trifluoroctová, mravenčí a toluensulfonová kyselina.

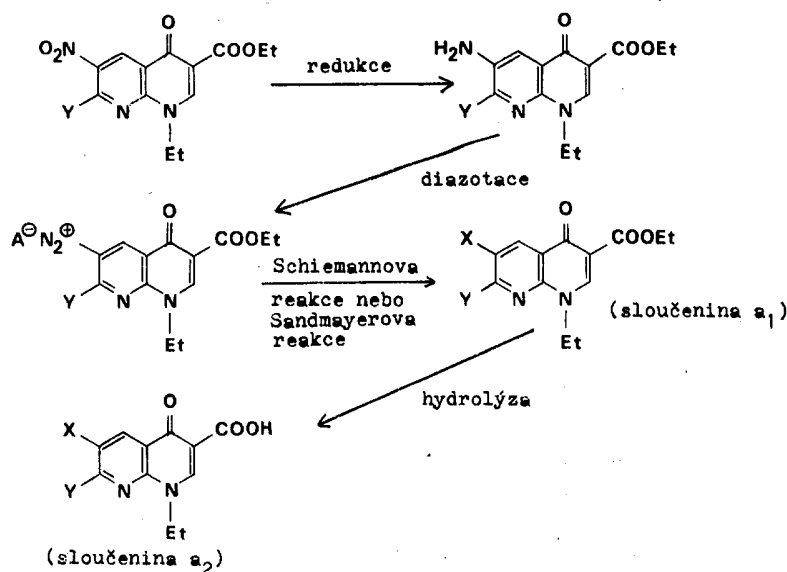
Jako příklady zásad se uvádějí hydroxidy alkalických kovů a hydroxidy kovů alkalických zemin, jako jsou hydroxid sodný a hydroxid barnatý, uhličitany alkalických kovů, jako jsou uhličitany sodný a uhličitany draselný a octan sodný. Jako rozpouštědla se příkladně používá vody, avšak v závislosti na vlastnostech vznikající sloučeniny se může používat rozpouštědel, jako je tenol, dioxan, etylenglykoldimetyleter, benzen, octová kyselina nebo jejich směsi s vodou. Reakční teplota je zpravidla 0 až 150 °C, s výhodou 30 až 100 °C.

Jestliže je skupinou obecného vzorce R_3 skupina odstranitelná redukcí, může se chránicí skupina odstraňovat hydrogenolýzou. Podmínky hydrogenolytické redukce se mají volit v závislosti na vlastnostech chránicí skupiny symbolu R_3 . Obecně se reakce provádí tímto způsobem:

Při hydrogenolytické redukci se vzniklá sloučenina zpracovává proudem vodíku v inertním rozpouštědle v přítomnosti katalyzátoru, jako je platina, paladium, Raneyův nikl nebo podobný kov. Katalytická hydrogenace se provádí při teplotě místnosti. Popřípadě se však může provádět při zvýšené teplotě až do 60 °C. Vhodnými rozpouštědly pro tuto reakci jsou etylenglykol, dioxan, dimethylformamid, etanol a kyselina octová. Jestliže symbol R_3 znamená benzylovou skupinu, tritylovou skupinu benzyloxykarbonylovou skupinu nebo p-toluen-sulfonylovou skupinu, což je skupina odštěpitelná kovovým sodíkem v kapalném amoniaku, provádí se odštěpení při teplotě -50 až -20 °C. Hydrogenolýza se také může provádět reakcí vzniklé sloučeniny s kovem, jako například se zinkem v kyselině octové nebo v alkoholu, například v metanolu.

Výchozí sloučenina obecného vzorce II se může například připravit podle tohoto reakčního schématu:





kde znamená

Et etylovou skupinu a

$A^\ominus$ aniont obsahující halogenový atom a

X a Y mají shora uvedený význam.

Cyklizační reakce ve shora uvedeném reakčním sledu (to znamená převádění sloučeniny c na sloučeninu d) se provádí zahříváním sloučeniny obecného vzorce c přímo nebo ve vysokotepelném rozpouštědle, jako je například difenyleter, difenyl, o-dichlorbenzen, difenyl-oxid nebo dibutylftalát nebo v jejich směsích. Vhodnou teplotou zahřívání je 140 až 260 °C. Cyklizaci je také možno provádět v přítomnosti konvenčních cyklizačních činidel, jako je například kyselina polyfosforečná, nižší alkylpolyfosfáty, koncentrovaná kyselina sírová, fosforylchlorid nebo oxid fosforečný.

Jestliže se používá kyseliny polyfosforečné, nižších alkylpolyfosfátů nebo oxidu fosforečného, provádí se reakce obvykle v rozpouštědlech, jako je například benzen, dioxan nebo dimethylformamid. Jestliže se používá kyselina sírová, provádí se reakce v rozpouštědle, jako je například anhydrid kyseliny octové nebo kyselina octová. Také cyklizační činidlo může sloužit jako rozpouštědlo, což závisí na jeho vlastnostech. Jestliže se používá cyklizačního činidla, provádí se reakce za poměrně nízkých teplot, například při teplotě 100 až 160 °C.

Sloučeniny obecného vzorce I, které se připraví způsobem podle vynálezu, se izolují a čistí obvyklými způsoby. Sloučeniny obecného vzorce I se připravují ve volném stavu nebo ve formě solí podle zvolené výchozí látky a podle reakčních podmínek. Sloučeniny obecného vzorce I se mohou převádět na farmaceuticky vhodné netoxické soli zpracováním kyselinou nebo zásadou. Jakožto kyselin se může používat různých organických nebo anorganických kyselin, jako jsou například kyselina chlorovodíková, kyselina octová, kyselina mléčná, kyselina jantarová, kyselina laktobionová, kyselina šťavelová a kyselina metansulfonová.

Způsobem podle vynálezu připravené deriváty 1,8-naftyridinu, jak bude v příkladech podrobně doloženo, mají vynikající antibakteriální účinnost a nízkou toxicitu. Může se jich používat jakožto léčiv při léčení nebo při prevenci bakteriálních infekcí teplokrevných savců včetně lidí.

Dávkování sloučenin obecného vzorce I nebo jejich solí při podávání lidem se upravuje podle věku, tělesné hmotnosti a podle stavu pacienta, podle způsobu podávání, počtu dávek a podle podobných faktorů. Pro dospělé je obvyklou dávkou dávka 0,1 až 7 g/den s výhodou je dávka 0,2 až 5 g/den.

Sloučenin obecného vzorce I se může používat jakožto léčiv, například ve formě farmaceutických přípravků, které tyto látky obsahují ve směsi s organickými nebo anorganickými farmaceuticky vhodnými pevnými nebo kapalnými pomocnými látkami, které jsou vhodné pro orální nebo místní (lokální) podávání.

Farmaceuticky vhodné pomocné látky jsou látky, které neresagují se sloučeninami obecného vzorce I. Jakožto příklady se uvádějí voda, želatina, laktóza, škrob, celulóza (s výhodou mikrokryсталická celulóza), karboxymetylcelulóza, metylcelulóza, sorbit, stearat hořečnatý, mastek, rostlinné oleje, benzylalkohol, gumy, propylenglykol, polyalkylenglykoly, metylparaben (p-hydroxysalicylen metylatý) a jiné známé medicínální pomocné látky. Farmaceutickými přípravky mohou být prášky, granule, tablety, masti, čípky, krémy, kapsle a podobné formy. Mohou být sterilizovány a/nebo mohou obsahovat další činidla, jako jsou chrániče, stabilizační nebo smáčecí činidla. Dále mohou obsahovat jiné terapeuticky cenné sloučeniny podle medicínálního účelu.

Způsob přípravy nových sloučenin obecného vzorce I a jejich solí a jejich farmakologická účinnost jsou objasněny v následujících příkladech praktického provedení.

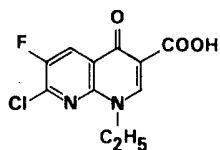
"Příprava 1" objasňuje způsob přípravy výchozí sloučeniny. Příklady 1 až 12 objasňují způsob přípravy sloučenin obecného vzorce I a jejich solí způsobem podle vynálezu. "Příprava 2" objasňuje způsob výroby nové sloučeniny, která však nespadá do rozsahu vynálezu.

Příklady A až G udávají farmakologické účinnosti sloučenin obecného vzorce I a jejich solí, připravených způsobem podle vynálezu, ve srovnání se sloučeninami nespádajícími do rozsahu vynálezu, které se uvádějí jako sloučeniny kontrolní.

Sloučeniny, které byly připraveny podle následujících příkladů, byly identifikovány elementární analýzou, hmotovou spektroskopií, infračervenou spektroskopií, nukleární magnetickou rezonanční spektroskopií a chromatografií na tenké vrstvě.

Příprava 1

Příprava výchozí látky vzorce



Směs 1-etyl-6-fluor-1,4-dihydro-7-hydroxy-4-oxo-1,8-naftyridin-3-karboxylové kyseliny (3,25 g) a fosforylchloridu (30 ml) se vaří po dobu 5 minut pod zpětným chladičem. Nadbytek fosforylchloridu se odstraní oddestilováním. Ke zbytku se za míchání přidá 30 g směsi ledu a vody. Směs se nechá stát přes noc za teploty místnosti. Vypadá pevná látka se odfiltruje, promyje se vodou a překrystaluje se z acetonitrilu. Tak se získá 3,2 g 7-chlor-1-etyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naftyridin-3-karboxylové kyseliny o teplotě tání 265 až 267 °C.

P ř í k l a d 1

Způsob přípravy sloučeniny 1

K míchané směsi bezvodého piperazinu (7,96 g) a acetonitrilu (200 ml), která se udržuje na teplotě 70 °C, se přidá horký roztok 7-chlor-1-etyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naftyridin-3-karboxylové kyseliny (5,0 g) ve 200 ml acetonitrilu. Reakční teplota se udržuje na 70 °C po dobu jedné hodiny za míchání. Po oddestilování acetonitrilu se k odparku přidá 150 ml vodné 3% kyseliny octové. Nerozpuštěný materiál se odfiltruje. Filtrát se za sníženého tlaku oddestiluje do sucha. K odparku se přidá 100 ml vody a 10 ml vodného 28% amoniaku. Směs se zahřívá po dobu několika minut, potom se ochladí v ledové lázni. Vypadlá pevná látka se odsaje, promyje se vodou a překrystaluje se ze směsi etanolu a chloroformu. Vyrobí se 5,4 g 1-etyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperaziny)-1,8-naftyridin-3-karboxylové kyseliny o teplotě tání 220 až 224 °C.

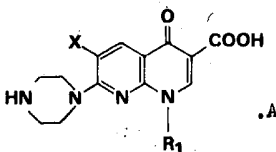
P ř í k l a d 2

Způsob přípravy etylesteru sloučeniny 1

Roztok etyl-1-etyl-7-etansulfonyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naftyridin-3-karboxylátu (1,0 g) a bezvodého piperazinu (0,6 g) v 60 ml acetonitrilu se vaří pod zpětným chladičem po dobu jedné hodiny. Směs se za sníženého tlaku odpaří k suchu. Odparek se překrystaluje z etylacetátu. Odsátá pevná látka se překrystaluje znovu z etylacetátu; tak se připraví 0,63 g etyl-1-etyl-6-fluor-1,4-dihydroxy-4-oxo-7-(1-piperaziny)-1,8-naftyridin-3-karboxylátu o teplotě tání 150 až 151 °C.

P ř í k l a d 3 až 10

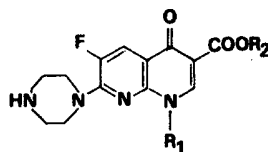
Stejným způsobem jako podle příkladu 1 se připraví tyto sloučeniny:



Příklad	Sloučenina	X	R ₁	A	Teplota tání (°C)
3	hydrochlorid sloučeniny 1	F	-C ₂ H ₅	HCl	nad 300
4	metansulfonát sloučeniny 1	F	-C ₂ H ₅	CH ₃ SO ₃ H	nad 300 (za rozkladu)
5	acetát sloučeniny 1	F	-C ₂ H ₅	CH ₃ COOH	228 až 229
6	sloučenina 2	F	-CH=CH ₂		256 až 260 (za rozkladu)
7	hydrochlorid sloučeniny 2	F	-CH=CH ₂	HCl	290 (za rozkladu)
8	metansulfonát sloučeniny 2	F	-CH=CH ₂	CH ₃ SO ₃ H	291 až 293 (za rozkladu)
9	hydrochlorid sloučeniny 3	Cl	-C ₂ H ₅	HCl	nad 300
10	sloučenina 4	Cl	-CH=CH ₂		272 až 274

Příklady 11 a 12

Stejným způsobem jako podle příkladu 2 se připraví tyto sloučeniny:

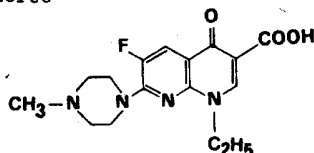


Příklad	Sloučenina	R ₁	R ₂	Teplota tání
11	propylester sloučeniny 1	-C ₂ H ₅	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	133 až 135
12	butylester sloučeniny 1	-C ₂ H ₅	-CH ₂ (CH ₂) ₂ CH ₃	119 až 120

Příprava 2

Popisuje se způsob přípravy sloučeniny, která nespadá pod obecný vzorec I a jejíž příprava dosud nebyla zveřejněna, pro vyhodnocení farmakologických účinností nových 1,8-naftyridinových sloučenin, připravených způsobem podle vynálezu.

Tato nová sloučenina má vzorec

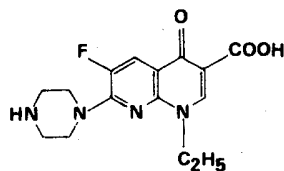


Do roztoku 37% formelinu (12 ml) a kyseliny mravenčí (18 ml) se přidá 6,0 g 1-etyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazinyl)-1,8-naftyridin-3-karboxylové kyseliny. Směs se udržuje po dobu 4 hodin na teplotě 120 až 125 °C za míchání. Ze sníženého tlaku se směs odpaří do sucha. Hodnota pH odparu se upraví na 8 přidáním 7% vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Roztok se extrahuje chloroformem. Extrakt se vysuší a rozpouštědlo se oddestiluje. Krystalický odparek se překrystaluje ze směsi dichlormetanu s etanolem. Tak se získá 5,0 g 1-etyl-6-fluor-1,4-dihydro-7-(4-metyl-1-piperazinyl)-4-oxo-1,8-naftyridin-3-karboxylové kyseliny o teplotě tání 228 až 230 °C.

Farmakologické účinnosti sloučenin obecného vzorce I a jejich solí, připravených podle vynálezu, jsou doloženy v příkladech A až G ve srovnání se známými antibakteriálními látkami. Zkouší se tyto sloučeniny:

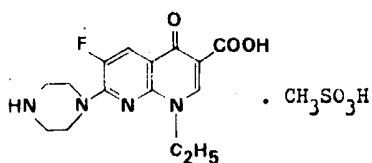
Sloučenina 1

1-etyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(piperazinyl)-1,8-naftyridin-3-karboxylová kyselina



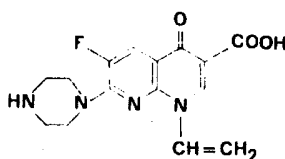
Sloučenina 1

1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazinyl)-1,8-naftyridin-3-karboxylová kyselina ve formě metansulfonátu



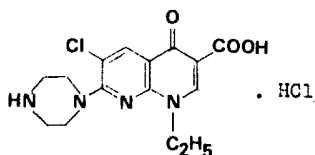
Sloučenina 2

6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazinyl)-1-vinyl-1,8-naftyridin-3-karboxylová kyselina



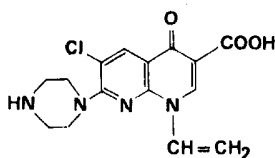
Sloučenina 3

6-chlor-1-ethyl-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazinyl)-1,8-naftyridin-3-karboxylová kyselina ve formě hydrochloridu



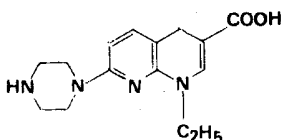
Sloučenina 4

6-chlor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazinyl)-1-vinyl-1,8-naftyridin-3-karboxylová kyselina



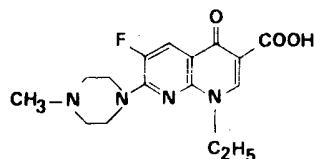
Sloučenina A

1-ethyl-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazinyl)-1,8-naftyridin-3-karboxylová kyselina (nazývaná též v poloze 6 nesubstituovaný 1,8-naftyridin) (podle US patentu č. 4 017 622)



Sloučenina B

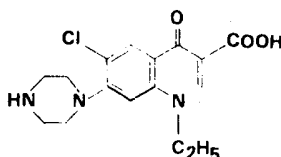
1-etyl-6-fluor-1,4-dihydro-7-(4-metyl-1-piperaziny)-4-oxo-1,8-naftyridin-3-karboxylová kyselina



(Sloučenina získaná způsobem popsaným v "přípravě 2").

Sloučenina C

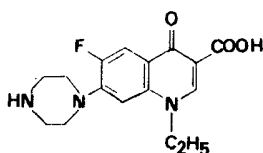
6-chlor-1-etyl-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperaziny)chinolin-3-karboxylová kyselina



(Sloučenina je popsána v japonském vykládacím patentovém spise č. 63 887/78).

Sloučenina D

1-etyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperaziny)chinolin-3-karboxylová kyselina



(Sloučenina je popsána v belgickém patentu č. 863 429).

Sloučenina E

1-etyl-1,4-dihydro-7-metyl-4-oxo-1,8-naftyridin-3-karboxylová kyselina (kyselina nalidixová) (Sloučenina je popsána v US patentu č. 3 149 104).

Sloučenina F

8-etyl-2,8-dihydro-2-oxo-2-(1-piperaziny)pyrido 2,3-d pyrimidin-6-karboxylová kyselina (kyselina pipemidová) (Sloučenina je popsána v US patentu č. 3 887 557).

Sloučenina G

Sodná sůl alfa-(2-indanyloxykarbonyl)benzylpenicilinu/Carindacillin (Sloučenina je popsána v US patentu č. 3 557 090).

Sloučenina H

D-alfa-aminobenzylpenicilin (ampicilin) (Sloučenina je popsána v US patentu č. 2 985 648).

Sloučenina J

7-(D-alfa-aminofenylacetamido)desacetoxycefalosporanová kyselina/Cephalexin
(Sloučenina je popsána v US patentu č. 3 507 861).

Příklad A

V tabulce I jsou uvedeny minimální inhibiční koncentrace ($\mu\text{g/ml}$) in vitro.

Poznámka k tabulce: čísla v tabulce udávají minimální inhibiční koncentrace (MIC) ($\mu\text{g/ml}$).
Metoda: chemotherapy 22/6/, 1126 (1974).

T a b u l k a I

Antibakteriální účinnosti in vitro na 19 kmenů bakterií

Bakterie	Sloučenina				
	1	1'	2	3	4
grampozitivní bakterie					
Staphylococcus aureus 209P JC-1	0,78	0,78	1,56	3,13	3,13
Staphylococcus aureus č. 50 774	0,78	0,78	3,13	6,25	6,25
Streptococcus faecalis P-2473	12,5	12,5	25	25	12,5
Streptococcus pyogenes 65A	12,5	12,5	12,5	12,5	6,25
Corynebacterium pyogenes C-21	1,56	1,56	1,56	6,25	6,25
gramnegativní bakterie					
Escherichia coli NIHJ JC-2	0,2	0,2	0,1	0,78	0,2
Escherichia coli P-5101	0,1	0,1	0,05	0,39	0,1
Escherichia coli P-140a	0,2	0,2	0,1	0,39	0,1
Salmonella typhimurium S-9	0,1	0,1	0,05	0,39	0,2
Salmonella enteritidis č. 1891	0,1	0,1	0,05	0,39	0,2
Shigella flexneri 2e	0,2	0,2	0,1	0,78	0,2
Shigella flexneri 4a P-330	0,39	0,39	0,2	1,56	0,2
Klebsiella pneumoniae č. 13	0,2	0,2	0,1	1,56	0,39
Enterobacter cloacae P-2540	0,2	0,2	0,1	0,78	0,2
Pseudomonas aeruginosa Tsuchijima	0,39	0,39	0,2	6,25	1,56
Pseudomonas aeruginosa č. 12	0,78	0,78	0,39	6,25	1,56
Serratia marcescens IFO 3736	0,39	0,39	0,2	1,56	0,78
Proteus morgani Kono	0,2	0,2	0,1	1,56	0,2
Proteus mirabilis P-2381	0,39	0,39	0,2	3,13	0,78
	A	B	C	D	E
grampozitivní bakterie					
Staphylococcus aureus 209P JC-1	25	1,56	0,78	0,39	100
Staphylococcus aureus č. 50 774	50	1,56	1,56	0,78	50
Streptococcus faecalis P-2473	>100	12,5	6,25	3,13	>200
Streptococcus pyogenes 65A	50	6,25	6,25	-	>200
Corynebacterium pyogenes C-21	50	1,56	1,56	0,78	>200
gramnegativní bakterie					
Escherichia coli NIHJ JC-2	6,25	0,39	0,39	0,1	12,5
Escherichia coli P-5101	3,13	0,2	0,2	0,05	3,13
Escherichia coli P-140a	6,25	0,39	0,2	0,1	-

Bakterie	Sloučenina				
	A	B	C	D	E
<i>Salmonella typhimurium</i> S-9	6,25	0,2	0,2	0,05	3,13
<i>Salmonella enteritidis</i> č. 1891	1,56	0,1	0,2	0,05	3,13
<i>Shigella flexneri</i> 2a	6,25	0,39	0,39	0,1	6,25
<i>Shigella flexneri</i> 4a P-330	12,5	0,78	0,2	0,2	-
<i>Klebsiella pneumoniae</i> č. 13	12,5	0,39	0,78	0,2	12,5
<i>Enterobacter cloacae</i> P-2540	6,25	0,39	0,2	0,1	6,25
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> Tsuchijima	25	1,56	3,13	0,39	200
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> č. 12	25	3,13	3,13	0,78	200
<i>Serratia marcescens</i> IFO 3736	12,5	1,56	0,78	0,2	6,25
<i>Proteus morgani</i> Kono	6,25	0,78	0,39	0,1	6,25
<i>Proteus mirabilis</i> P-2381	25	1,56	0,39	0,2	-
grampozitivní bakterie	F.	G	H	J	
<i>Staphylococcus aureus</i> 209P JC-1	12,5	0,39	0,05	1,56	
<i>Staphylococcus aureus</i> č. 50774	25	0,78	0,1	1,56	
<i>Streptococcus faecalis</i> P-2473	200	50	1,56	200	
<i>Streptococcus pyogenes</i> 65 A	200	0,2	0,025	0,78	
<i>Corynebacterium pyogenes</i> C-21	25	3,13	1,56	1,56	
gramnegativní bakterie					
<i>Escherichia coli</i> NIHJ JC-2	1,56	6,25	6,25	12,5	
<i>Escherichia coli</i> P-5101	1,56	6,25	6,25	12,5	
<i>Escherichia coli</i> P-140a	1,56	50	200	>200	
<i>Salmonella typhimurium</i> S-9	1,56	0,78	0,39	6,25	
<i>Salmonella enteritidis</i> č. 1891	1,56	0,78	0,2	3,13	
<i>Shigella flexneri</i> 2a	3,13	12,5	3,13	12,5	
<i>Shigella flexneri</i> 4a P-330	1,56	6,25	6,25	200	
<i>Klebsiella pneumoniae</i> č. 13	6,25	>200	100	6,25	
<i>Enterobacter cloacae</i> P-2540	1,56	3,13	>200	>200	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> Tsuchijima	12,5	6,25	>200	>200	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> č. 12	25	50	>200	>200	
<i>Serratia marcescens</i> IFO 3736	3,13	3,13	25	>200	
<i>Proteus morgani</i> Kono	3,13	0,78	100	>200	
<i>Proteus mirabilis</i> P-2381	3,13	0,78	3,13	12,5	

Z výsledků, které jsou uvedeny v tabulce I, vyplývá:

1. Sloučeniny 1 až 4, zvláště sloučeniny 1, 1' a 2, připravené způsobem podle vynálezu, vykazují velmi vysoké antibakteriální účinnosti na grampozitivní i na gramnegativní bakterie, včetně *Pseudomonas aeruginosa*.

2. Sloučenina A (v poloze 6 nesubstituovaný 1,8-nafthyridin) má mnohem horší antibakteriální účinnost proti grampozitivním a gramnegativním bakteriím ve srovnání se sloučeninou obecného vzorce I, připravenou způsobem podle vynálezu.

Příklad B

Terapeutická účinnost in vivo

Sloučeniny 1 až 4, etylester sloučeniny 1 a sloučeniny A až J se rozpustí v deionizované vodě nebo se suspendují v 0,2% vodném roztoku CMC. Roztoky se podávají orálně myším, které jsou infikovány testovanými organismy, za podmínek níže popsanych. Získané střední účinné dávky (ED_{50}) jsou udány v tabulce II.

Experimentální podmínky:

Myši: myši samci (ddY), o hmotnosti přibližně 20 g

Infekce: 1. *Staphylococcus aureus* č. 50 774. Intravenózní infekce dávkou 5 až 10 LD_{50} (přibližně $5 \cdot 10^8$ buněk/myš) bakteriální suspenze v solném roztoku.

2. *Escherichia coli* P-5101. Intraperitoneální infekce dávkou 5 až 10 LD_{50} (přibližně $9 \cdot 10^6$ buněk/myš) bakteriální suspenze v trypto-sojovém mediu se 4 % mucinu.

3. *Pseudomonas aeruginosa* č. 12. Intraperitoneální infekce dávkou 50 až 100 LD_{50} (přibližně $5 \cdot 10^3$ buněk/myš) bakteriální suspenze v trypto-sojovém mediu se 4 % mucinu.

Medikace: dvakrát, přibližně 5 minut po infekci a 6 hodin po infekci

Pozorování:

<i>Staphylococcus aureus</i> č. 50 774	po 14 dnech
<i>Escherichia coli</i> P-5101	po 7 dnech
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> č. 12	po 7 dnech

Poznámka k následující tabulce: Čísla v tabulce udávají ED_{50} (mg/kg)

- Hodnoty ED_{50} byly vypočteny metodou Behrens-Keerber Arch. Exp. Path. Pharm. 162, 480 (1931)

po = orální podání

+ vypočteno pro volnou karboxylovou kyselinu

T a b u l k a II

Účinnost in vivo na systémovou infekci u myši

Sloučenina	Staphylococcus aureus č. 50 774	Bakterie Escherichie coli P-5101	Pseudomonas aeruginosa č. 12
	po	podání po	po
1	10	1,8	9,0
1'	10 ⁺	1,8 ⁺	9,0 ⁺
2	33,4	1,3	2,4
3	asi 90 ⁺	6,5 ⁺	58,6 ⁺
4	asi 100	4,8	18,5
etyvester 1	asi 20	-	21,0
A	>100	-	>200
B	4,8	1,2	10,6
C	asi 100	asi 15	>100
D	21,9	4,7	15,5
E	>800	29,2	>200
F	215	21,2	99,5
G	10 až 40	100	201,6
H	2,2	43,5	400
J	12,1	22,6	400

Z výsledků uvedených v tabulce II vyplývá:

1. Sloučeniny 1 a 1', připravené způsobem podle vynálezu, vykazují silné terapeutické účinnosti na systémové infekce grampozitivními i gramnegativními bakteriemi.

2. Terapeutické účinnosti sloučeniny 2, připravené způsobem podle vynálezu, na infekce grampozitivními bakteriemi je menší než u sloučeniny 1 a 1'. Její terapeutická účinnost na infekce gramnegativními bakteriemi je však lepší. Sloučenina 2 podle vynálezu je tedy zvláště užitečná pro léčení systémových infekcí způsobených *Pseudomonas aeruginosa*.

3. Sloučeniny 1, 1' a 2, připravené způsobem podle vynálezu, mají lepší terapeutické účinnosti na systémové infekce gramnegativními bakteriemi, zvláště *Pseudomonas aeruginosa*, než sloučeniny A a C, a E a F, které jsou obchodně dostupnými syntetickými antibakteriálními činidly, a sloučeniny G, H a J, které jsou obchodně dostupnými antibiotiky.

4. Sloučeniny 1 a 1', připravené způsobem podle vynálezu, jsou zřetelně lepší, pokud jde o terapeutickou účinnost in vivo na grampozitivní bakterie než sloučenina D. Sloučeniny 1, 1' a 2, připravené způsobem podle vynálezu, mají zřetelně lepší terapeutickou účinnost in vivo na gramnegativní bakterie včetně *Pseudomonas aeruginosa* ve srovnání se sloučeninou D.

5. Etyvester sloučeniny 1, připravený způsobem podle vynálezu, je užitečným mezi-produktem pro syntézu sloučenin 1 a 1'. Má také lepší antibakteriální účinnost in vivo na grampozitivní i gramnegativní bakterie.

Příklad C

Terapeutická účinnost in vivo

Sloučeniny 1 a 2 a sloučeniny D byly testovány tímto způsobem se zřetelem na terapeutickou účinnost u vzestupné infekce ledvin, způsobené *Pseudomonas aeruginosa* č. 12 u myši. V tabulce III jsou získané výsledky (ED_{50} : mg/kg).

Experimentální metoda:

Samičí myši (ddY-S), které mají hmotnost 22 až 30 g, se anestetizují intravenózní injekcí pentobarbitalu sodného dávkou 50 mg/kg. Malým, nadpupečním řezem se infikuje močový měchýř 0,1 ml (zředění 1:10 000) *Pseudomonas aeruginosa* č. 12, který se kultivuje 20 hodin v trypto-sojovém médiu, pomocí 0,25 ml injekce s 0,25 mm jehlou. Myšim se zabrání v přístupu k pitné vodě v době od jednoho dne před infekcí do jednoho dne po infekci. Myši se léčí dvakrát denně po dobu tří dnů počínaje dnem infekce. Pátého dne po infekci se ledviny odeberou, aby se mohla zjistit přítomnost bakterií, přičemž se rozřiznou a vloží se na King A agar, kde se inkubují přes noc při teplotě 37 °C. Jestliže se nenačnou žádné bakterie, je to považováno za ochranu před vzestupnou infekcí ledvin. Hodnoty ED_{50} se vypočtou probatorní (zjišťovací) analýzou.

Tabulka III

Účinnost in vivo na vzestupnou infekci ledvin způsobenou *Pseudomonas aeruginosa* č. 12 u myši

Sloučenina	Podání	ED_{50} (mg/kg)
1	po	2,4
2	po	0,56
D	po	16,1

Z výsledků uvedených v tabulce III, vyplývá, že terapeutická účinnost sloučenin 1 a 2, připravených způsobem podle vynálezu, na vzestupnou infekci ledvin způsobenou *Pseudomonas aeruginosa* je zřetelně lepší než u sloučeniny D.

Příklad D

Akutní toxicita

Roztok, který obsahuje sloučeninu 1 až 4 a B až J v různých koncentracích, se podává orálně myším samcům (ddY) (4 až 8 v každé skupině) v dávce 0,1 ml na 10 g tělesné hmot. Po 7 dnech se spočte počet mrtvých myši. Hodnota střední letální dávky (LD_{50} , mg/kg) se počítá podle metody Behrens-Kaerber. Výsledky jsou udány v tabulce IV.

T a b u l k a IV

Akutní toxicita u myší

Sloučeniny	LD ₅₀ (mg/kg)
1	větší než 4 000
1'	větší než 4 000 ⁺
2	větší než 4 000
3	větší než 2 000 ⁺
4	větší než 2 000
B	210
C	větší než 2 000
D	větší než 2 000
E	1 516
F	větší než 5 000
G	větší než 4 000
H	větší než 5 000
J	3 000

⁺ vypočteno pro karboxylovou kyselinu

Z výsledků uvedených v tabulce IV vyplývá:

1. Sloučeniny 1 až 4, připravené způsobem podle vynálezu, mají mimořádně nízkou toxicitu.

2. Sloučenina B, která je odvozena od sloučeniny 1, připravené způsobem podle vynálezu tak, že se zavede metylová skupina do polohy 4 1-piperazinové skupiny sloučeniny 1, má ekvivalentní nebo vyšší antibakteriální účinnost než sloučeniny podle tohoto vynálezu, jak ukazují tabulky I a II, ale má mimořádně vysokou toxicitu.

P ř í k l a d E

Subekutní toxicita

Sloučenina 1 se orálně podává šesti myším samicím (kmene JCL-LGR), které mají střední tělesnou hmotnost 20 g, v dávce 2 g/kg jednou denně po dobu 14 dnů. Během testovaného období se zjišťuje tělesná hmotnost každé z myší. Patnáctý den se myši hematologicky zkoumají. Potom se myši usmrtí, zjistí se hmotnost jejich orgánů a orgány se histologicky zkoumají. Zjištěny následující skutečnosti:

U skupiny, které byla podána sloučenina 1 připravená způsobem podle vynálezu, nebyly nalezeny žádné abnormality, pokud jde o tělesnou hmotnost, hematologické zkoumání a histopatologické pozorování, se zřetelem na kontrolní skupinu. To dokládá vysokou bezpečnost sloučeniny 1.

P ř í k l a d F

Hladina v plasmě

Dvěma dospělým psům (Beagle), kteří mají hmotnost vždy 12 kg, se orálně podá tobolka, která obsahuje sloučeninu 1, popřípadě sloučeninu 2 v množství 25 mg/kg spolu se 200 ml mléka. Vzorky krve se odebírají žilou od obou psů po 0,5, 1, 2, 3, 6, 8 a 10 hodinách po podání. Vzorky se jednotlivě odstředí, aby se oddělila plazma.

Hladina drogy se stanoví na deskách s tenkou vrstvou za použití *Escherichia coli* Kp jako indikačního organismu. Získané výsledky jsou uvedeny v tabulce V.

T a b u l k a V

Hladina v plasmě

Sloučenina	Doba po podání (h)						
	0,5	1	2	3	6	8	10
1	0,6	2,4	5,5	5,9	4,2	3,7	2,4
2	nd	nd	1,5	2,8	5,5	5,2	4,4

Poznámka: Čísle v tabulce V udávají hladinu v plasmě (v $\mu\text{g/ml}$) nd nestanovitelné

Z výsledků v tabulce V vyplývá:

1. Sloučeniny 1 a 2 připravené způsobem podle vynálezu se v těle dobře absorbují při orálním podávání. Hladina těchto sloučenin v plasmě se udržuje na vysoké hodnotě po poměrně dlouhou dobu.

Sloučenina 1 vykazuje vyšší hladinu v plasmě, než jsou hodnoty MIC (viz tabulka I) u většina bakterií v období od 1 do 10 hodin po podání. Sloučenina 2 vykazuje stejnou hodnotu v plasmě v období od nejméně dvou hodin do dokonce více než 10 hodin po podání. Například hladina v plasmě ($5,9 \mu\text{g/ml}$) sloučeniny 1 je asi osmkrát vyšší než MIC hodnoty na *Pseudomonas aeruginosa* č. 12 a *Staphylococcus Aureus* č. 50 774 a přibližně šestkrát vyšší než MIC hodnoty na *Escherichia coli* P-5101.

2. Sloučeniny 1 a 2 připravené způsobem podle vynálezu mají tak vysokou hladinu v plasmě a takové antibakteriální účinnosti, že při nízkém dávkování dávají nejlepší výsledky při léčení systémových infekcí způsobených různými bakteriemi.

P ř í k l a d G

Vylučování močí (urinální sekrece)

Moč vylučovaná psy podle příkladu 5 se shromažďuje po dobu 24 hodin. Sloučeniny 1 a 2 ve shromážděné moči byly zkoušeny stejnou metodou, jako podle příkladu F. Výsledky jsou uvedeny v tabulce VI.

T a b u l k a VI

Vylučování močí

Sloučenina	Koncentrace ($\mu\text{g/ml}$)	Regenerace (%)
1	606	40,7
2	326	29,4

Z výsledků v tabulce VI vyplývá:

1. Vylučování sloučenin 1 a 2 připravených způsobem podle vynálezu močí je poměrně dobré. Asi 30 až 40 % orálně podaných sloučenin se vyloučí v moči do 24 hodin po podání.

2. Hladina sloučenin 1 a 2 v moči (326 až 606 $\mu\text{g/ml}$) je přibližně třináctkrát až 6 000krát vyšší než hodnoty MIC (0,1 až 25 $\mu\text{g/ml}$) na různé bakterie, které jsou uvedeny v tabulce I.

3. Sloučeniny 1 a 2, připravené způsobem podle vynálezu, vykazují nejlepší účinky při nízkých dávkách při léčení infekcí močových cest, způsobených různými bakteriemi.

Jak je ukázáno v tabulkách I až VI sloučeniny připravené způsobem podle vynálezu, zvláště sloučeniny 1, 1', 2 vykazují nejlepší terapeutické účinky na experimentální infekce gram pozitivními a gram negativními bakteriemi. Při orálním podávání tyto sloučeniny udržují vysokou hladinu v plasmě a v moči po dostatečně dlouhou dobu. Navíc mají nízkou toxicitu. Tyto sloučeniny jsou tedy účinné v nízkých dávkách při léčení infekcí močových cest a systémových infekcí, které jsou způsobovány různými bakteriemi.

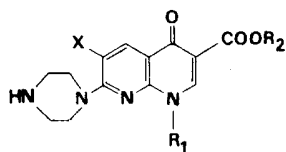
Naproti tomu známé sloučeniny A a C mají zřetelně horší účinky antibakteriální in vitro a také in vivo na gram pozitivní a 1 na gram negativní bakterie, jak ukazují tabulky I a II.

Sloučenina D je zřetelně horší než sloučeniny 1, 1' a 2, připravené způsobem podle vynálezu, v terapeutických účincích (viz tabulku III) při vzestupné infekci ledvin způsobené *Pseudomonas aeruginosa*.

Nalidixová kyselina (sloučenina E) a pipemidová kyselina (sloučenina F), což jsou obchodně dostupná syntetická antibakteriální činidla, a Carindacillin (sloučenina G), ampicilin (sloučenina H) a cephalexin (sloučenina J), což jsou obchodně dostupné antibiotika, jsou zřetelně horší než sloučeniny 1, 1' a 2, připravené způsobem podle vynálezu, v terapeutických účincích (viz tabulku II) in vivo na gram pozitivní bakterie, zvláště na *Pseudomonas aeruginosa*.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob přípravy derivátů 1-ethyl- nebo vinyl-6-halogen-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazinyl)-1,8-naftyridinu obecného vzorce I



(I),

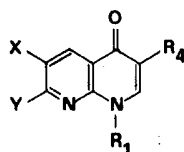
kde znamená

X atom fluoru nebo atom chloru,

R₁ etylovou nebo vinylovou skupinu a

R₂ atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku

nebo jeho netoxických, farmaceuticky vhodných solí, vyznačený tím, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce II



(II)

kde znamená

- Y atom halogenu, metoxyskupinu, etoxyskupinu, metyltioskupinu, etyltioskupinu, metylsulfinylovou skupinu, etylsulfinylovou skupinu, metylsulfonylovou skupinu, etylsulfonylovou skupinu, metylsulfonyloxyskupinu, etylsulfonyloxyskupinu, benzensulfonyloxyskupinu nebo p-toluensulfonyloxyskupinu,
- R₄ karboxylovou skupinu, skupinu obecného vzorce -COOR, nebo skupinu R'₄, kde R'₄ znamená kyanoskupinu, karbamoylovou skupinu, amidinoskupinu nebo skupinu obecného vzorce



R znamená alkyllovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku a

R₁ a X mají shora uvedený význam,

se sloučeninou obecného vzorce III



kde znamená

R₃ atom vodíku nebo chránicí skupinu,

a reakční produkt se hydrolýzuje v případě, kdy R₄ znamená skupinu R'₄ nebo se odstraňuje chránicí skupina z reakčního produktu, ve kterém R₃ znamená chránicí skupinu a popřípadě se reakční produkt převádí na svoji netoxickou, farmaceuticky vhodnou sůl.

2. Způsob podle bodu 1 pro přípravu 1-etyl- nebo vinyl-6-halogen-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperaziny)-1,8-naftyridinových derivátů obecného vzorce I, kde X, R₁ a R₂ mají význam uvedený v bodě 1 nebo jeho netoxických, farmaceuticky vhodných solí, vyznačený tím, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce II, kde R₁, X a Y mají význam uvedený v bodu 1 a R₄ znamená karboxylovou skupinu nebo skupinu obecného vzorce



kde R má význam uvedený v bodě 1, se sloučeninou obecného vzorce III, kde R₃ má význam uvedený v bodě 1 a pak se odstraní chránicí skupina z reakčního produktu v případě, kdy R₃ znamená chránicí skupinu a popřípadě se reakční produkt převádí na svoji netoxickou, farmaceuticky vhodnou sůl.

3. Způsob podle bodu 1 pro přípravu 1-etyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperaziny)-1,8-naftyridinových derivátů obecného vzorce I, kde X znamená atom fluoru, R₁ etylovou skupinu a R₂ má význam uvedený v bodu 1 nebo jeho netoxických, farmaceuticky vhodných solí, vyznačený tím, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce II, kde Y má v bodu 1 uvedený význam, X znamená atom fluoru, R₁ etylovou skupinu a R₄ karboxylovou skupinu nebo skupinu obecného vzorce



kde R má v bodu 1 uvedený význam, se sloučeninou obecného vzorce III, kde R_3 má v bodu 1 uvedený význam, a pak se odstraní chránicí skupina z reakčního produktu v případě, kdy R_3 znamená chránicí skupinu a popřípadě se reakční produkt převádí na svoji netoxickou, farmaceuticky vhodnou sůl.

4. Způsob podle bodu 1 pro přípravu 6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-/1-piperazinyl/-1-vinyl-1,8-naftyridinových derivátů obecného vzorce I, kde X znamená atom fluoru, R_1 vinylovou skupinu a R_2 má v bodu 1 uvedený význam, nebo jeho netoxických, farmaceuticky vhodných solí, vyznačený tím, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce II, kde Y má v bodu 1 uvedený význam, X znamená atom fluoru, R_1 znamená vinylovou skupinu a R_4 karboxylovou skupinu nebo skupinu obecného vzorce

-COOR,

kde R má v bodu 1 uvedený význam, se sloučeninou obecného vzorce III, kde R_3 má v bodu 1 uvedený význam, a pak se solvolýzuje nebo hydrolýzuje reakční produkt v případě, kdy R_3 znamená chránicí skupinu odštěpitelnou solvolýzou včetně hydrolýzy a popřípadě se reakční produkt převádí na svoji netoxickou, farmaceuticky vhodnou sůl.