

FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

270 600

(11)

(13) B2

(51) Int. Cl.⁴
C 07 D 215/56

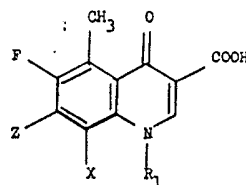
(21) PV 8172-88.H
(22) Přihlášeno 09 12 88
(30) Právo přednosti od 11 12 87 (314790)
07 11 88 JP (280610)

(40) Zveřejněno 14 11 89
(45) Vydáno 25 06 91

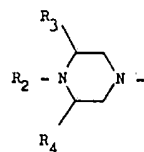
(72) Autor vynálezu MATSUMOTO JUN-ICHI, IKOMA, MINAMIDA AKIRA, TAKA-
ISHI, HIROSE TOHRU, KISHIWADA, NAKANO JUNJI,
IKOMA, NAKAMURA SHINICHI, TAKATSUKI (JP)
(73) Majitel patentu DAINIPPON PHARMACEUTICAL CO., LTD.,
HIGASHI (JP)

(54) Způsob výroby chinolinových derivátů

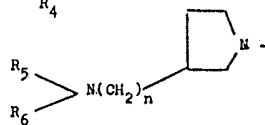
(57) Řešení se týká způsobu výroby chinoli-
nových derivátů obecného vzorce I, kde R_1
znamená cyklopropylovou nebo 2,4-difluor-
fenylovou skupinu, X znamená atom vodíku
nebo atom fluoru, Z znamená skupinu A nebo
B, kde R_2 , R_3 a R_4 jsou stejné nebo rozdílné
a znamenají atom vodíku nebo methylovou
skupinu, R_5 a R_6 znamenají atom vodíku a n
má hodnotu 0 nebo 1, nebo jejich farmaceu-
ticky přijatelných solí, který spočívá v
tom, že se nechá reagovat sloučenina obec-
ného vzorce II, kde X_1 znamená atom fluoru,
Y znamená atom vodíku nebo alkylovou skupi-
nu mající 1 až 5 atomů uhlíku a R_1 a X ma-
jí výše uvedený význam, se sloučeninou o-
becného vzorce III, kde Z má výše uvedený
význam, a popřípadě se výsledná sloučenina
hydrolyzuje a popřípadě se takto připrave-
ná sloučenina převede na farmaceuticky při-
jatelou sůl. Sloučeniny mají velmi dobrou
antibakteriální účinnost.



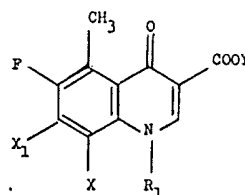
(I)



(A)



(B)



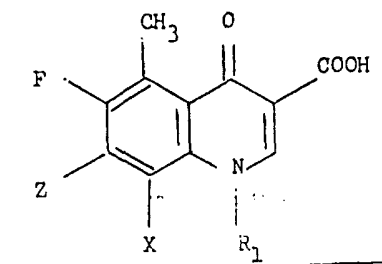
(II)

Z-H

(III)

Tento vynález se týká způsobu výroby nových chinolinových derivátů, které mají velmi dobrou antibakteriální účinnost.

Sloučeniny podle vynálezu jsou sloučeniny obecného vzorce I:

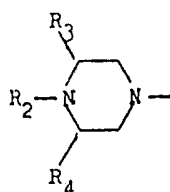


kde

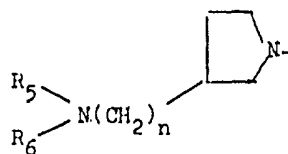
R_1 znamená cyklopropylovou skupinu nebo 2,4-difluorofenylovou skupinu,

X znamená atom vodíku nebo atom fluoru,

Z znamená skupinu obecného vzorce



nebo



kde R_2 , R_3 a R_4 jsou stejné nebo rozdílné a znamenají atom vodíku nebo methylovou skupinu,

R_5 a R_6 znamenají atom vodíku a

n má hodnotu 0 nebo 1,

nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli.

Sloučeniny podle vynálezu mohou také existovat jako hydráty. Tyto hydráty jsou rovněž zahrnuty mezi sloučeniny podle vynálezu.

Mezi sloučeniny podle vynálezu patří i ty sloučeniny, které mají asymetrické atomy uhlíku (například, když R_3 znamená methylovou skupinu v obecném vzorci I, atom uhlíku, na který je methylová skupina vázána), a existují proto v opticky aktivních formách. Tyto zahrnují D isomery, L isomery a jejich směsi.

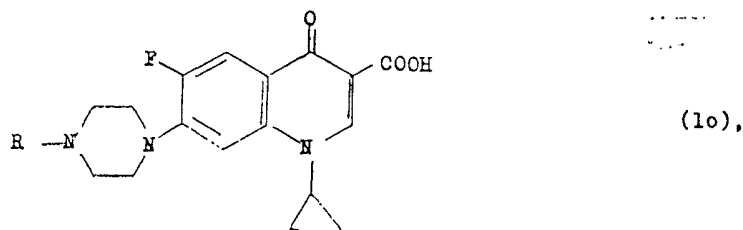
Některé ze sloučenin podle vynálezu mají pluralitu asymetrických uhlíkových atomů (například, jestliže oba substituenty R_3 a R_4 jsou methylové skupiny, dva uhlíkové atomy, na které jsou R_3 a R_4 vázány) a existují jako stereoisomery mající různé konfigurace. Tyto stereoisomery a jejich směsi jsou také zahrnuty mezi sloučeniny podle vynálezu.

Solemi sloučenin obecného vzorce I se rozumí soli vytvořené mezi sloučeninou obecného vzorce I a farmaceuticky přijatelnou kyselinou nebo bází. Příklady takových solí zahrnují například soli sloučeniny obecného vzorce I s anorganickými kyselinami jako je kyselina chlorovodíková nebo kyselina fosforečná; s organickými kyselinami jako je kyselina octová, kyselina mléčná, kyselina šťavelová, kyselina jantarová, methansulfonová kyselina, kyselina maleinová, kyselina malonová a kyselina glukonová; s kyselými aminokyselinami jako je například kyselina aspartová nebo kyselina glutamová; s kovy

jako je sodík, draslík, vápník, hořčík, zinek a stříbro; s organickými bázemi jako je dimethylamin, triethylamin, dicyklohexylamin a benzylamin; s bázeckými aminokyselinami jako je lysin a arginin.

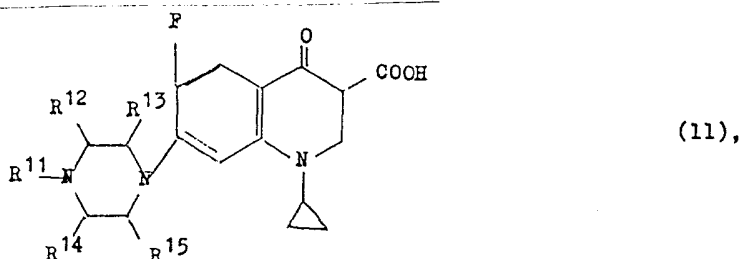
Stav techniky týkající se farmakologicky účinných sloučenin v této oblasti je dále shrnut a diskutován.

Evropská zveřejněná patentová přihláška č. 78362 a odpovídající japonská zveřejněná patentová přihláška č. 74667/1983 uvádějí 1-cyklopropyl-6-fluór-1,4-dihydro-4-oxo-7-piperazinyl-quinolin-3-karboxylovou kyselinu následujícího obecného vzorce 10



kde R znamená H, CH_3 , C_2H_5 nebo $\text{HOCH}_2\text{CH}_2-$, a její farmaceuticky přijatelné adiční sole s kyselinami nebo hydráty.

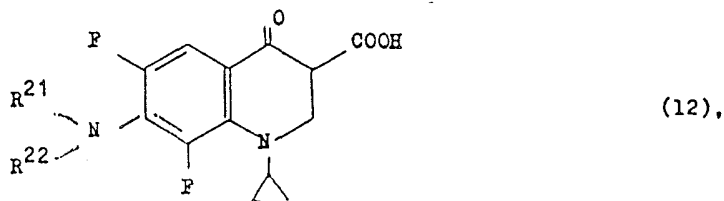
Evropská zveřejněná patentová přihláška č. 113093 a jí odpovídající zveřejněná japonská patentová přihláška č. 130880/1984 uvádí sloučeniny obecného vzorce 11



kde R^{11} znamená H nebo $\text{OH}-$ substituovanou alkylovou skupinu mající 1 až 12 atomů uhlíku, a R^{12} , R^{13} , R^{14} a R^{15} jsou stejné nebo rozdílné a každý znamená alkylovou skupinu mající 1 až 4 atomy uhlíku s tou podmínkou, že nejméně jeden z R^{12} až R^{15} znamená alkylovou skupinu,

jejich farmaceuticky přijatelné adiční sole s kyselinami, alkalickými kovy nebo kovy alkalických zemin nebo hydráty.

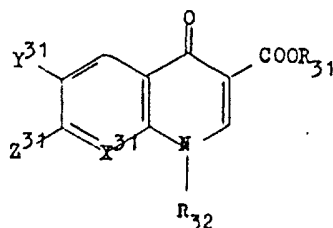
US patent č. 4556658 a jemu odpovídající zveřejněná japonská patentová publikace č. 212474/1984 uvádí sloučeniny následujícího obecného vzorce 12



kde $\begin{matrix} R^{21} \\ R^{22} \end{matrix} N-$ znamená zbytky zahrnující popřípadě substituovaný piperazinyl nebo pyrrolidinyl,

a jejich farmaceuticky použitelné sole.

US patent č. 4665079 a jemu odpovídající japonská patentová publikace č. 214773/1985 popisuje sloučeniny následujícího obecného vzorce 13

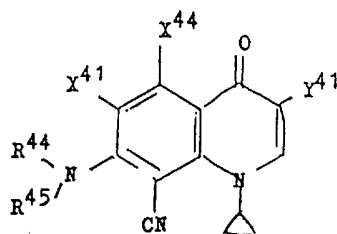


(13),

kde Z^{31} znamená specifickou pyrrolidinylovou nebo spiro-aminovou skupinu, nebo jinou heterocyklickou skupinu, X^{31} znamená CH, CCl, CF N atd., Y^{31} znamená H, F, Cl, Br, R_{31} znamená H, C_{1-6} alkyl nebo kation a R_{32} znamená C_{1-4} alkyl, vinyl, halogenalkyl, C_{2-4} hydroxyalkyl, nebo C_{3-6} cykloalkyl, nebo jejich farmaceuticky přijatelné adiční sole s kyselinami nebo bázemi.

Sloučeniny vzorců 10, 11, 12 a 13 nemají, jak je z uvedených vzorců zřejmé, substituent v poloze 5 kruhu.

Evropská zveřejněná patentová přihláška č. 276700 a jí odpovídající zveřejněná japonská patentová přihláška č. 201170/1988 popisují sloučeniny následujícího obecného vzorce 14



(14),

kde Y^{41} znamená COOH, CN, esterovou skupinu nebo amidovou skupinu, X^{41} znamená H, NO_2 , alkyl nebo halogen, X^{44} znamená H, halogen nebo alkyl a

$\begin{matrix} R^{44} \\ R^{45} \end{matrix} N-$ znamená popřípadě substituovanou heterocyklickou skupinu,

a jejich farmaceuticky přijatelné hydráty, soli nebo estery.

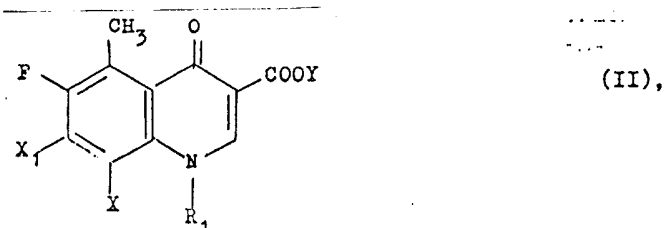
Sloučeniny podle předloženého vynálezu vykazují vynikající antibakteriální účinnost a široké antibakteriální spektrum v testech in vitro. Jsou vysoce účinné nejen vůči Gram-negativním bakteriím zahrnujícím *Pseudomonas aeruginosa* a rod *Serratia*, ale také vůči Gram-pozitivním bakteriím zahrnujícím *Streptococci* a vůči methicilinu rezistentní *Staphylococcus aureus*, vůči kterým běžná antibiotika chinolinového typu vykazují relativně nízkou účinnost. Dále jsou vysoce účinné vůči glukózu nezkvašujícím, anaerobním a rodu *Mycoplasma*, *Chlamydia* a *Mycobacterium*, vůči kterým existuje málo účinných léčiv.

Sloučeniny podle vynálezu vykazují vynikající chránicí účinek in vivo pro topikální a systémové infekce vyvolané různými bakteriemi a nízkou toxicitu v obecných testech toxicity u živočichů.

Proto jsou sloučeniny podle vynálezu použitelné jako antibakteriální činidla podávaná orálně nebo injekčně.

A. Substituční reakce

Sloučeniny podle vynálezu mohou být připraveny reakcí sloučeniny obecného vzorce II



kde X_1 znamená atom fluoru, Y znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu mající 1 až 5 atomů uhlíku a R_1 a X mají význam uvedený u obecného vzorce I, se sloučeninou obecného vzorce III



kde Z má výše uvedený význam.

Tato reakce může být provedena za míchání výchozích sloučenin obecného vzorce II a III při 10 až 180 °C po dobu 10 minut až 24 hodin v inertním rozpouštědle. Příklady inertních rozpouštědel zahrnují alkoholy jako je ethanol, ethery jako je dioxan, tetrahydrofuran a 1,2-dimethoxyethan, aromatické uhlovodíky jako je benzen, toluen a xylén, acetonitril, dimethylformamid, dimethylsulfoxid, pyridin a voda.

Výhodně se výše uvedená reakce provádí za přítomnosti akceptoru kyseliny za použití výchozí sloučeniny obecného vzorce III v ekvivalentním množství nebo ve slabém přebytku vzhledem k výchozí sloučenině obecného vzorce III. Je-li to žádoucí, může být výchozí sloučenina obecného vzorce III použita v přebytku a sloužit tak jako akceptor kyseliny. Příklady akceptorů kyseliny jsou hydrogenuhlíčitan sodný, uhlíčitan sodný, uhlíčitan draselný, diisopropylethylamin, 1,8-diazabicyklo [5.4.0] undecan-7 (DBU) a pyridin.

Výchozí sloučenina obecného vzorce III použitá při této reakci může být použita, je-li to žádoucí, ve formě chráněné chránicí skupinou a po reakci se tato chránicí skupina odštěpí obvyklým způsobem.

Chránicí skupinou může být jakákoliv chránicí skupina, která může být odstraněna bez porušení struktury sloučenin podle vynálezu, které reakcí vznikly. Skupiny použité v tomto vynálezu jsou obvykle používané skupiny při ochraně aminoskupiny v oblasti peptidů, aminocukrů, nukleových kyselin nebo beta-laktamových sloučenin.

Aminochránicí skupiny mohou být odštěpeny solvolýzou (včetně hydrolýzy) nebo redukcí podle charakteru chránicích skupin.

Specifické příklady chránicích skupin, které je možno eliminovat solvolýzou, zahrnují acylové skupiny jako je formyl, acetyl a trifluoracetyl; substituované nebo nesubstituované alkoxykarbonylové skupiny jako je ethoxykarbonyl, terc.butoxykarbonyl, benzyloxykarbonyl, p-methoxybenzyloxykarbonyl a beta-(p.toluensulfonyl)ethoxykarbonyl; tritylová skupina, trimethylsilylová skupina, o-nitrofenylsulfonylová skupina; difenylfos-

finylová skupina a tetrahydropyranylová skupina.

Tato reakce se provádí v rozpouštědle při 0 až 150 °C za přítomnosti nebo nepřítomnosti katalyzátoru jako je kyselina nebo báze.

Příklady kyselin jsou anorganické kyseliny jako je kyselina chlorovodíková, kyselina bromovodíková, kyselina sírová a kyselina fosforečná; organické kyseliny jako je kyselina octová, trifluoroctová kyselina, kyselina mravenčí, toluensulfonová kyselina; Lewisovy kyseliny jako je bromid boritý a chlorid hlinitý. Příklady bází jsou hydroxidy jako je hydroxid sodný a hydroxid barnatý, uhličitany jako je uhličitán sodný a uhličitán draselný; alkoxidy alkalických kovů jako je methoxid sodný a ethoxid sodný; a acetát sodný. Obvykle se jako rozpouštědlo používá voda. Podle charakteru sloučenin mohou být použita další rozpouštědla jako je ethanol, dioxan, ethylenglykoldimethylether, benzen nebo kyselina octová, nebo směsi takových rozpouštědel s vodou.

Příklady chránicích skupin, které mohou být eliminovány redukcí zahrnují arylsulfonylové skupiny jako je p-toluensulfonyl; methylovou skupinu substituovanou fenylem nebo benzyloxyakupinou jako je benzyl, trityl nebo benzyloxymethyl; arylmethoxykarbonylové skupiny jako je benzyloxykarbonyl a p-methoxybenzyloxykarbonyl; a halogenethoxykarbonylové skupiny jako je beta,beta,beta-trichlorethoxykarbonylová a beta-jodethoxykarbonylová skupina.

Tato reakce může být provedena za různých podmínek podle charakteru chránicí skupiny, která má být odstraněna. Například se postupuje tak, že se na sloučeninu působí proudem vodíku v inertním rozpouštědle při 10 až 60 °C za přítomnosti katalyzátoru jako je platina, palladium nebo Raneyův nikl (katalytická redukce) nebo se na ni působí kovovým sodíkem v kapalném amoniaku obvykle při -50 až -20 °C nebo se sloučenina zpracuje s kovem jako je zinek v kyselině octové nebo v alkoholu jako je methanol. Příklady rozpouštědel pro katalytickou redukci mohou zahrnovat ethylenglykoldimethylether, dioxan, dimethylformamid, ethanol, ethylacetát a kyselinu octovou.

Výchozí sloučenina obecného vzorce II může být připravena způsoby popsanými ve Srovnávacích příkladech 1 až 3 nebo způsoby s nimi v podstatě shodnými.

Jestliže sloučeniny podle vynálezu připravené výše uvedenými postupy jsou estery, mohou být převedeny na sloučeniny obecného vzorce I hydrolýzou esterové skupiny obvyklými způsoby.

Farmaceuticky přijatelné soli sloučenin obecného vzorce I mohou být připraveny zpracováním sloučenin obecného vzorce I s kyselinami nebo zpracováním sloučenin obecného vzorce I s bázemi nebo kovovými solemi. Kyseliny vhodné pro tvorbu solí zahrnují například kyselinu chlorovodíkovou, kyselinu fosforečnou, kyselinu octovou, kyselinu mléčnou, kyselinu šťavelovou, kyselinu jantarovou, kyselinu methansulfonovou, kyselinu maleinovou, kyselinu malonovou, kyselinu glukonovou, kyselinu aspartovou a kyselinu glutamovou. Báze nebo soli kovů vhodné pro tvorbu solí zahrnují například hydroxidy kovů jako je hydroxid sodný a hydroxid draselný, uhličitany kovů jako je například uhličitán sodný a uhličitán draselný, chlorid zinečnatý, síran zinečnatý, dusičnan zinečnatý a dusičnan stříbrný.

Sloučeniny podle vynálezu připravené jak je uvedeno výše se izolují a čistí obvyklým způsobem a podle podmínek izolace a čištění mohou být získány ve formě soli nebo volné kyseliny. Mohou být navzájem převáděny za vzniku sloučenin podle vynálezu v požadovaných formách.

Stereoisomery sloučenin podle vynálezu mohou být izolovány obvyklým postupem jako je frakční krystalizace nebo chromatografie. Pro přípravu sloučenin podle vynálezu, které mají specifickou konfiguraci, výše uvedenými reakcemi je výhodné použít výchozí sloučeniny v odpovídající konfiguraci.

Opticky aktivní isomery sloučenin podle vynálezu mohou být odděleny známými postupy.

Sloučeniny obecného vzorce I, které se takto připraví, a jejich soli jsou všechny nové sloučeniny a jsou hodnotnými antibakteriálními činidly pro svoji velmi vysokou antibakteriální účinnost. Sloučenina obecného vzorce I a její soli mohou být použity nejen v medicíně pro lidi a zvířata, ale také při léčbě ryb, jako agrikulturní chemikálie a látky chránící potraviny.

Jestliže sloučeniny podle vynálezu se používají jako antibakteriální činidla pro lidi, je doporučeno je podávat v dávce 5 mg až 5 g na den jednou nebo několikrát denně, ačkoli se dávka může měnit podle věku, tělesné hmotnosti a příznaků pacienta, způsobu podání atd. Sloučeniny mohou být podány orálně nebo parenterálně.

Sloučeniny podle vynálezu mohou být podány v získané práškové formě, ale mohou být také podány ve formě farmaceutického přípravku spolu s farmaceuticky vhodnými přísadami. Vhodnými příklady farmaceutických přípravků jsou tablety, roztoky, kapsle, granule, jemné granule, pelety, prášky, sirupy, injekce a mastě. Tyto farmaceutické přípravky se připraví známými postupy. Přísady pro orální podání jsou takové přísady, které se obvykle používají pro přípravu farmaceutických přípravků a které nereagují se sloučeninami podle vynálezu, jako je škrob, mannitol, krystalická celulóza, CMC Na, voda, ethanol atd. Přísady pro injekce jsou přísady obvykle pro tyto účely používané jako je voda, isotonický chlorid sodný, roztok glukózy a transfuzní roztok.

Výše uvedené kapalně přípravky a masti mohou být také použity pro lokální ošetření v otorhinolaryngologii a ophthalmologii.

Následující příklady ilustrují blíže způsob přípravy sloučenin podle předloženého vynálezu.

Srovnávací příklad 1

1-Cyklopropyl-6,7,8-trifluor-5-methyl-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylová kyselina

1/

32 g 2,3,4,5-tetrafluor-6-methylbenzoové kyseliny (známá sloučenina), se zpracuje s thionylchloridem (27,5 g) a dimethylformamidem (0,5 ml) za vzniku 30,8 g 2,3,4,5-tetrafluor-6-methylbenzoylchloridu, t.v. 77-80 °C (2 527 Pa).

2/

Výše uvedená sloučenina (30,8 g) se nechá reagovat diethylethoxymagnesiummalonátem za vzniku diethyl-2,3,4,5-tetrafluor-6-methylbenzoylmalonátu (43,9 g). K tomuto esteru se přidá voda (400 ml) a monohydrát kyseliny p-toluensulfonové (0,40 g), a směs se refluxuje po dobu 2 hodin. Po ochlazení se směs neutralizuje nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a extrahuje se chloroformem. Extrakt se suší a odpaří se za sníženého tlaku, zbytek se čistí chromatografií na silikagelu, získá se ethyl-2,3,4,5-tetrafluor-6-methylbenzoylacetát (23,5 g), t.v. 122 až 128 °C (665 Pa).

3/

Směs výše uvedené sloučeniny (6,0 g), acetanhydridu (5,5 g) a ethylorthoformiátu (4,8 g) se refluxuje po dobu 3 hodin. Směs se odpaří do sucha za sníženého tlaku. Zbytek se rozpustí v isopropyletheru (70 ml) a při teplotě místnosti se přidá cyklopropylamin (1,23 g), směs se míchá po dobu 1 hodiny. Ke směsi se přidá n-hexan a vysrážené krystaly se odfiltrují. Rekrytalizací z n-hexanu se získá ethyl-3-cyklopropylamino-2-(2,3,4,5-tetrafluor-6-methylbenzoyl)akrylát (7,4 g), t.v. 76 až 77 °C.

4/

Výše uvedená sloučenina (7,40 g) se rozpustí v suchém tetrahydrofuranu (70 ml) a za chlazení ledem se přidá terc.butoxid draselný (2,4 g). Po jednohodinovém míchání se ke směsi přidá ledová voda a vysrážené krystaly se oddělí. Rekrytalizací z ethylacetátu se získá ethyl-1-cyklopropyl-6,7,8-trifluor-5-methyl-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylát (5,5 g), t.t. 176 až 177 °C.

5/

Výše uvedená sloučenina (5,2 g) se přidá ke směsnému roztoku (50 ml) koncentrované kyseliny sírové, ledové kyseliny octové a vody (1 : 8 : 6) a směs se zahřívá na 100 °C za míchání po dobu 1 hodiny. Po ochlazení se přidá voda a vysrážené krystaly se oddělí. Rekrytalizací z acetonitrilu se získá kyselina 1-cyklopropyl-6,7,8-trifluor-5-methyl-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylová (4,2 g), t.t. 242 až 243 °C.

Srovnávací příklad 2

6,7,8-Trifluor-1-(2,4-difluorfenyl)-5-methyl-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylová kyselina

1/

Stejným způsobem, který je popsán ve srovnávacím příkladu 1 (3), se nechá reagovat ethyl-2,3,4,5-tetrafluor-6-methylbenzoylacetát (6,0 g), acetanhydrid (5,5 g), ethylortoformiát (4,8 g) a 2,4-difluoranilin (2,78 g) za vzniku ethyl-3-(2,4-difluoranilino)-2-(2,3,4,5-tetrafluor-6-methylbenzoyl)akrylát (7,9 g), který se rekrytalizuje z n-hexanu, t.t. 69 až 71 °C.

2/

Výše uvedená sloučenina (7,5 g) se zpracuje s terc.butoxidem draselným stejným způsobem, který je popsán ve srovnávacím příkladu 1 (4) za vzniku ethyl-6,7,8-trifluor-1-(2,4-difluorfenyl)-5-methyl-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylát (6,5 g), který se rekrytalizuje z ethylacetátu, t.t. 152 až 154 °C.

3/

Výše uvedená sloučenina (6,0 g) se zpracuje stejným způsobem jako je uvedeno ve srovnávacím příkladu 1 (5) za vzniku 6,7,8-trifluor-1-(2,4-difluorfenyl)-5-methyl-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylové kyseliny (5,1 g), t.t. 217 až 219 °C.

Referenční příklad 3

1-Cyklopropyl-6,7-difluor-5-methyl-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylová kyselina

1/ 200 g 2,4,5,6-tetrafluorisoftalonitrilu (známá sloučenina), se nechá reagovat s diethylmalonátem (160 g) za přítomnosti fluoridu draselného za vzniku 2,5,6-trifluor-4-(diethoxykarbonylmethyl)isoftalonitrilu (332 g) ve formě oleje.

2/

Výše uvedená sloučenina (181 g) se hydrolyzuje 60% kyselinou sírovou za vzniku 4-karboxymethyl-2,5,6-trifluorisoftalové kyseliny (125 g), t.t. 212 až 214 °C.

3/

Výše uvedená sloučenina (28 g) se zahřívá v dimethylsulfoxidu na 140 °C za přítomnosti triethylaminu za vzniku 3,4,6-trifluor-2-methylbenzoové kyseliny (13 g), t.t. 114 až 115 °C.

4/

Výše uvedená sloučenina (24 g) se zpracuje s thionylchloridem za vzniku 3,4,6-trifluor-2-methylbenzoylchloridu, t.v. 98 až 100 °C (5 320 Pa).

Tato sloučenina se nechá reagovat s diethylmalonátem sodným v suchém toluenu za vzniku diethyl-(3,4,6-trifluor-2-methylbenzoyl)malonátu.

K uvedené sloučenině se přidá voda a katalytické množství p-toluensulfonové kyseliny a směs se refluxuje 4 hodiny za vzniku ethyl-(3,4,6-trifluor-2-methylbenzoyl)acetátu (15,2 g) ve formě oleje, t.v. (399 Pa) 112 až 116 °C.

5/

Výše uvedená sloučenina (5,0 g) se zpracuje s ethylorthoformiátem a acetaldehydem za vzniku ethyl-3-ethoxy-2-(3,4,6-trifluor-2-methylbenzoyl)akrylátu, který se pak nechá reagovat s cyklopropylaminem za vzniku ethyl-3-cyklopropylamino-2-(3,4,6-trifluor-2-methylbenzoyl)akrylátu (4,5 g), t.t. 79 až 80 °C.

6/

Výše uvedená sloučenina (4,25 g) se rozpustí v tetrahydrofuranu (35 ml) a za chlazení ledem se přidá terc.butoxid draselný. Směs se míchá při teplotě místnosti 15 minut, přidá se ledová voda (100 ml) a vysrážené krystaly se oddělí. Ke krystalům se přidají chloroform a voda a chloroformová vrstva se oddělí a suší nad bezvodým síranem sodným. Chloroform se odpaří za sníženého tlaku a zbytek se rekrystalizuje z acetonitrilu za vzniku ethyl-1-cyklopropyl-6,7-difluor-5-methyl-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylátu (3,59 g), t.t. 198 až 200 °C.

7/

Směs výše uvedené sloučeniny (3,30 g), ledové kyseliny octové (8 ml), vody (6 ml) a koncentrované kyseliny sírové (1 ml se zahřívá na 120 °C po dobu 1 hodiny za míchání. Po ochlazení se ke směsi přidá voda (50 ml) a vysrážené krystaly se oddělí a promyjí se vodou. Rekrystalizací z acetonitrilu se získá 1-cyklopropyl-6,7-difluor-5-methyl-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylová kyselina (2,85 g), t.t. 229 až 231 °C.

Příklad 1

1-Cyklopropyl-6,8-difluor-5-methyl-7-(cis-3,5-dimethyl-1-piperaziny)-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylová kyselina

Směs 1-cyklopropyl-6,7,8-trifluor-5-methyl-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylové kyseliny (0,50 g), cis-2,6-dimethylpiperazinu (0,61 g) a pyridinu (30 ml) refluxuje po dobu 4 hodin. Rozpouštědlo se odpaří. Ke zbytku se přidá ethanol a vysrážené krystaly se odfiltrují. Krystaly se rozpustí ve 3% vodné kyselině octové. Roztok se zpracuje s aktivním uhlím, pH se upraví na asi 8,0 1N vodným hydroxidem sodným a ochladí se ledem. Vysrážené krystaly se oddělí, promyjí se vodou a suší za vzniku 1-cyklopropyl-6,8-difluor-5-methyl-7-(cis-3,5-dimethyl-1-piperaziny)-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylové kyseliny (0,42 g), t.t. 200 až 202 °C. /hydrochlorid, t.t. 290 až 295 °C /rozkl./.

Příklad 2

1-Cyklopropyl-6,8-difluor-5-methyl-7-(3-methyl-1-piperaziny)-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylová kyselina

1-Cyklopropyl-6,7,8-trifluor-5-methyl-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylová kyselina (0,50 g) a 2-methylpiperazin (0,54 g) se nechají reagovat způsobem stejným jako je popsán v příkladu 1 a získá se 1-cyklopropyl-6,8-difluor-5-methyl-7-(3-methyl-1-piperaziny)-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylová kyselina (0,40 g), t.t. 188 až 191 °C.

Příklad 3

1-Cyklopropyl-6,8-difluor-5-methyl-7-(1-piperaziny)-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylová kyselina

1-Cyklopropyl-6,7,8-trifluor-5-methyl-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylová kyselina (0,50 g) a bezvodý piperazin (0,50 g) se nechají reagovat způsobem popsaným v příkladu 1 za vzniku 1-cyklopropyl-6,8-difluor-5-methyl-7-(1-piperaziny)-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylové kyseliny (0,42 g), t.t. 210 - 211 °C.

Příklad 4

7-(3-Amino-1-pyrrolidiny)-1-cyklopropyl-6,8-difluor-5-methyl-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylová kyselina

1-Cyklopropyl-6,7,8-trifluor-5-methyl-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylová kyselina (0,50 g) a 3-aminopyrrolidin (0,7 ml) se nechají reagovat způsobem popsaným v příkladu 1 za vzniku 7-(3-amino-1-pyrrolidiny)-1-cyklopropyl-6,8-difluor-5-methyl-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylové kyseliny (0,43 g), t.t. 232-234 °C.

Příklad 5

7-(3-Aminomethyl-1-pyrrolidiny)-1-cyklopropyl-6,8-difluor-5-methyl-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylová kyselina

1-Cyklopropyl-6,7,8-trifluor-5-methyl-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylová kyselina (0,50 g) a 3-aminomethylpyrrolidin (0,50 g) se nechá reagovat stejným způsobem, který je popsán v příkladu 1 za vzniku 7-(3-aminomethyl-1-pyrrolidiny)-1-cyklopropyl-6,8-difluor-5-methyl-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylové kyseliny (0,42 g). Sloučenina taje při 109 až 112 °C a pak stuhne a taje při 178 až 179 °C.

Příklad 6

1-Cyklopropyl-6,8-difluor-5-methyl-7-(4-methyl-1-piperaziny)-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylová kyselina

1-Cyklopropyl-6,7,8-trifluor-5-methyl-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylová kyselina a 1-methylpiperazin se nechají reagovat způsobem popsaným v příkladu 1 za vzniku 1-cyklopropyl-6,8-difluor-5-methyl-7-(4-methyl-1-piperaziny)-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylové kyseliny. T.t. 228 až 229 °C.

Příklad 7

6,8-Difluor-1-(2,4-difluorfenyl)-5-methyl-7-(1-piperaziny)-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylová kyselina

6,7,8-Trifluor-1-(2,4-difluorfenyl)-5-methyl-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylová kyselina (0,50 g) a bezvodý piperazin (0,50 g) se nechají reagovat způsobem popsaným v příkladu 1 za vzniku 6,8-difluor-1-(2,4-difluorfenyl)-5-methyl-7-(1-piperaziny)-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylové kyseliny (0,40 g), t.t. 274 až 277 °C.

Příklad 8

6,8-Difluor-1-(2,4-difluorfenyl)-5-methyl-7-(3-methyl-1-piperaziny)-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylová kyselina

6,7,8-Trifluor-1-(2,4-difluorfenyl)-5-methyl-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylová kyselina (0,50 g) a 2-methylpiperazin (0,50 g) se nechají reagovat způsobem popsaným v příkladu 1 za vzniku 6,8-difluor-1-(2,4-difluorfenyl)-5-methyl-7-(3-methyl-1-piperaziny)-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylové kyseliny (0,32 g), t.t. 236 až 238 °C.

Příklad 9

6,8-Difluor-1-(2,4-difluorfenyl)-5-methyl-7-(cis-3,5-dimethyl-1-piperaziny)-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylová kyselina

6,7,8-Trifluor-1-(2,4-difluorfenyl)-5-methyl-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylová kyselina (0,50 g) a cis-2,6-dimethylpiperazin (0,50 g) se nechají reagovat způsobem popsaným v příkladu 1 za vzniku 6,8-difluor-1-(2,4-difluorfenyl)-5-methyl-7-(cis-3,5-dimethyl-1-piperaziny)-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylové kyseliny (0,51 g), t.t. 134 až 136 °C, 240 až 243 °C.

Příklad 10

1-Cyklopropyl-6-fluor-5-methyl-7-(1-piperaziny)-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylová kyselina

Směs 1-Cyklopropyl-6,7-difluor-5-methyl-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylové kyseliny (300 mg), bezvodého piperazinu (660 mg) a pyridinu (5 ml) se refluxuje po 45 minut. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Ke zbytku se za chlazení ledem přidá acetonitril. Vysrážené krystaly se odfiltrují a rozpustí ve 4% vodném hydroxidu sodném. pH roztoku se upraví na 8 10% vodnou kyselinou octovou a chladí se ledem. Vysrážené krystaly se oddělí, promyjí se vodou a suší. Získá se 1-cyklopropyl-6-fluor-5-methyl-7-(1-piperaziny)-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylová kyselina (332 mg), t.t. 223 až 234 °C.

Stejným způsobem jako v příkladu 10 se získají sloučeniny uvedené v příkladech 11 až 15.

Příklad 11

1-Cyklopropyl-6-fluor-5-methyl-7-(4-methyl-1-piperaziny)-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylová kyselina, t.t. 229 až 230 °C.

Příklad 12

1-Cyklopropyl-6-fluor-5-methyl-7-(3-methyl-1-piperaziny)-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylová kyselina, t.t. 208 až 211 °C.

Příklad 13

1-Cyklopropyl-6-fluor-5-methyl-7-(cis-3,5-dimethyl-1-piperaziny)-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylová kyselina, t.t. 245 až 246 °C.

Příklad 14

7-(3-Amino-1-pyrrolidiny)-1-cyklopropyl-6-fluor-5-methyl-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylová kyselina, t.t. 268 až 271 °C.

Příklad 15

7-(3-Aminomethyl-1-pyrrolidiny)-1-cyklopropyl-6-fluor-5-methyl-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylová kyselina, t.t. 207 až 210 °C.

Příklad 16

1-Cyklopropyl-6-fluor-5-methyl-7-(1-piperaziny)-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylová kyselina

1/

1-Cyklopropyl-6,7-difluor-5-methyl-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylová kyselina a 1-acetypiperazin se nechají reagovat způsobem popsaným v příkladu 10 za vzniku 7-(4-acetyl-1-piperaziny)-1-cyklopropyl-6-fluor-5-methyl-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylová kyselina, t.t. 276 až 277 °C.

2/

Směs výše uvedené sloučeniny a 20% kyseliny chlorovodíkové se refluxuje po dobu 5 hodin. Směs se zpracuje s aktivním uhlím a odpaří se za sníženého tlaku. Ke zbytku se přidá acetonitril a vysrážené krystaly se odfiltrují, získá se 1-cyklopropyl-6-fluor-5-methyl-7-(1-piperaziny)-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylová kyselina, t.t. 233 až 234 °C.

Chemoterapeutická účinnost a některé další vlastnosti sloučenin podle vynálezu jsou uvedeny v příkladech 17 až 22.

Sloučeniny dle vynálezu:

sloučenina 1: 1-cyklopropyl-6,8-difluor-5-methyl-7-(cis-3,5-dimethyl-1-piperaziny)-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylová kyselina,

sloučenina 2: 1-cyklopropyl-6,8-difluor-5-methyl-7-(1-piperaziny)-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylová kyselina

sloučenina 3: 7-(3-amino-1-pyrrolidiny)-1-cyklopropyl-6,8-difluor-5-methyl-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylová kyselina

sloučenina 4: 1-cyklopropyl-6-fluor-5-methyl-7-(cis-3,5-dimethyl-1-piperaziny)-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylová kyselina

sloučenina 5: 1-cyklopropyl-6-fluor-5-methyl-7-(1-piperaziny)-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylová kyselina

Srovnávací známé látky:

sloučenina A: 1-cyklopropyl-6-fluor-7-(1-piperaziny)-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylová kyselina-hydrochlorid (ciprofloxacin)

sloučenina B: 1-cyklopropyl-6,8-difluor-7-(1-piperaziny)-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylová kyselina

sloučenina C: 1-cyklopropyl-6,8-difluor-7-(cis-3,5-dimethyl-1-piperaziny)-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylová kyselina

sloučenina D: 8-kyano-1-cyklopropyl-6-fluor-5-methyl-7-(1-piperaziny)-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylová kyselina.

Příklad 17

Antibakteriální účinnost in vitro je uvedena v tabulce 1. Hodnoty v tabulce znamenají minimální inhibiční koncentraci (MIC, $\mu\text{g/ml}$), počítáno na volnou bázi. Minimální inhibiční koncentrace je stanovena metodou dvojnásobného ředění na agaru, která byla popsána Japan Society of Chemotherapy (Chemotherapy, 29/1/, 76 /1981/) za použití Mueller-Hintonova agaru. Jedna smyčka přes noc kultivované kultury organismů v Mueller-Hintonově půdě byla inokulována do 10 ml agarových vrstev v Petriho miskách obsahujících agar. Bakteriální inokulum obsahuje přibližně 10^6 jednotek vytvářejících kolonie. Bakteriální růst byl sledován po 20hodinové inkubaci při 37 °C. MIC je definována jako nejnižší koncentrace léčiva, která zabrání vizuálnímu růstu bakterií.

T a b u l k a 1
Antibakteriální účinnost in vitro

Sloučenina		1	2	3	4	5	A	B	C	D
Kmen										
	S. aureus 209 JC-1	0.05	0.025	0.0125	0.025	0.05	0.1	0.1	0.1	0.1
	S. aureus Terajima	0.05	0.025	0.0125	0.025	0.025	0.1	0.1	0.1	0.1
	Gram + S. aureus No. 80	0.0125	0.0125	0.0125	0.05	0.0125	0.39	0.2	0.1	0.1
	S. epidermidis No. 8	0.025	0.025	0.0125	0.05	0.025	0.1	0.1	0.1	0.1
	S. pyogenes A65	0.2	0.39	0.2	0.1	0.39	0.2	0.39	0.78	1.56
Gram -	E. coli NIHJ JC-2	0.025	0.0063	0.0125	0.0125	0.0125	0.0063	0.0063	0.0125	0.0125
	E. coli P-5101	0.025	0.0063	0.0125	0.025	0.0125	0.0063	0.0063	0.0125	0.0125
	S. marcescens S-9	0.39	0.1	0.05	0.39	0.2	0.05	0.05	0.2	0.39
	P. aeruginosa 12	0.2	0.2	0.2	0.2	0.1	0.1	0.1	0.78	0.39

Příklad 18

Antichlamydiecká účinnost je uvedena v tabulce 2. Hodnoty v tabulce představují minimální inhibiční koncentrace (MIC) ($\mu\text{g/ml}$), vztaženo na volnou bázi.

Minimální inhibiční koncentrace (MIC) byly stanoveny následovně. McCoyovy buňky byly čerstvě kultivovány v Eagle's minimum essential medium (EMEM) (Flow) doplněném 4 % fetálního hovězího séra a 0,03 % L-glutaminu. Buňky byly trypsinizovány a suspendovány ve stejném kulturním médiu na koncentraci buněk $1 - 2 \cdot 10^5$ buněk/ml. Jeden mililitr buněčné suspenze byl odpipetován do zkumavek s plochým dnem (14 mm v průměru) obsahujících krycí sklíčko (12 mm průměr). Zkumavky byly inkubovány ve vzduchu obsahujícím 5 % CO_2 při 36°C po dobu 20 hodin. Pál mililitru suspenze chlamydií (asi $1-4 \cdot 10^3$ částic) se přidá do každé zkumavky, která se pak centrifuguje při 1 500 g 60 minut. Zkumavky se inkubují 1 hodinu při 36°C . Médium se zamění 1 ml EMEM doplněným 8 % fetálního hovězího séra, 0,03 % L-glutaminu, 1 $\mu\text{g/ml}$ cykloheximidu a 0,5 % glukózy, který obsahuje léčiva v různých koncentracích. Po další inkubaci při 36°C po dobu 40 až 48 hodin, se buňky na krycích sklíčkách ošetří Giemsaových roztokem. Částice v buňkách na krycích sklíčkách se pozorují mikroskopem se zvětšením 200 až 400. MIC je definována jako nejnižší koncentrace léčiva, při které nejsou pozorovány částice ve všech buňkách na krycím sklíčku.

T a b u l k a 2

Antichlamydiecká účinnost

Sloučenina Organismus	1	2	3	A	B	C	D
C. Trachomatis G/ur 931	0.013	0.05	0.013	1	0.39	0.2	1.56
C. Trachomatis G/ur 1242	0.025	0.10	0.013	1	0.39	0.2	3.13
C. Trachomatis G/ur 1317	0.013	0.10	0.013	2	0.39	0.2	3.13
C. Trachomatis G/ur 1448	0.025	0.10	0.013	1	0.39	0.2	3.13

Příklad 19

Antimykoplasmatická účinnost je uvedena v tabulce 3. Hodnoty v tabulce představují minimální inhibiční koncentrace (MIC) ($\mu\text{g/ml}$), počítáno na volnou bázi.

Minimální inhibiční koncentrace (MIC) byla stanovena metodou dvojnásobného ředění na agaru. Použitými médii byla Chanockova půda a agar (PPLD půda a agar/Difco) doplněný

20 % koňského séra a 10 % čerstvého extraktu z droždí. 2 až 3 dny stará kultura organismů byla zředěna Chanockovou půdou na hustotu buněk asi 10^6 buněk/ml. Jedna smyčka (asi 1 mikrometr) zředěných organismů byla nanášena na 10 ml Chanockova agarů obsahujícího léčivo v Petriho miskách za použití násobného inokulátoru (Cathra International). Petriho misky byly inkubovány při 37 °C po dobu 7 a 2 dní pro *Mycoplasma Pneumoniae* a popřípadě jiné druhy *Mycoplasma*. Inkubace byla provedena anaerobně za použití Gaspakova anaerobního systému (BBL) pro *M. buccale*, *M. fermentans*, *M. hominis*, *M. orale* a *M. salivarium* a aerobně pro další druhy *Mycoplasma*. MIC byla definována jako nejnižší koncentrace sloučeniny, při které není detegován žádný růst organismu.

Tabulka 3

Antimykoplasmatická účinnost

Organismus	Sloučenina		
	I	A	C
<i>M. pneumoniae</i> Mac	0,05	0,78	0,2
<i>A. laidlawii</i> PG-8	0,05	0,39	0,39
<i>M. arginini</i> G-230	0,025	0,39	0,39
<i>M. buccale</i> CH-20249	0,025	0,39	0,2
<i>M. fermentans</i> PG-18	0,025	0,2	0,1
<i>M. hominis</i> PG-21	0,05	1,56	0,2
<i>M. orale</i> CH-19299	0,2	1,56	0,78
<i>M. salivarium</i> PG-20	0,1	3,13	0,78
<i>M. hyorhinis</i> BST-7	0,025	0,39	0,1

Příklad 20

Účinnost in vivo vůči systémovým infekcím na myších je uvedena v tabulce 4.

Každá ze suspenzí byla orálně podána myši infikované testovanými organismy za podmínek uvedených dále a probitovou analýzou byla vypočtena střední účinná dávka (ED_{50}). Hodnoty v tabulce udávají ED_{50} (mg/kg), vztaženo na volnou bázi.

Experimentální podmínky:

Myši: myši samci (Std-ddY) o hmotnosti asi 20 g

Infekce: *Streptococcus pyogenes* A65

intraperitoneální infekce 3.10^7 buňkami suspendovanými v infuzní půdě z mozku a srdce na myš

Pseudomonas aeruginosa 12

intraperitoneální infekce asi 5.10^3 buňkami na myš, suspendovanými v tryptosojevé půdě se 4 % mucínu

Medikace: dvakrát, ihned a 6 hodin po infikování.

Pozorování: po 7 dnech.

Tabulka 4

Účinnost in vivo vůči systémovým infekcím u myší

	Sloučenina					
	I	2	4	A	B	D
Organismus						
S.pyogenes A65	5,01	8,36	7,74	23,9	13,0	<50
P.aeruginosa 12	1,46	1,05	1,88	2,78	1,22	1,64

Příklad 21

Suspence obsahující sloučeniny podle vynálezu v různých koncentracích byla orálně podána myším samcům (ddY) v dávce 0,1 ml na 10 g tělesné hmotnosti. Počet uhynulých myší byl spočten po 7 dnech a podle Behrens-Kaerberovy metody byla vypočtena střední letální dávka (LD_{50} , mg/kg). Výsledky jsou uvedeny v tabulce 5.

Tabulka 5

Akutní orální toxicita na myších

Sloučenina	LD_{50} (mg/kg)
1	> 2 000
2	> 2 000
3	> 2 000
4	> 2 000
5	> 2 000

Příklad 22

Suspence obsahující sloučeninu 1 byla orálně podána myši v dávce 5 mg/kg. Po 24 hodin po podání byla shromažďována moč. Hladina sloučeniny v moči byla stanovena metodou tenké vrstvy v nádobce za použití Escherichia coli kp jako indikačního organismu.

Tabulka 6

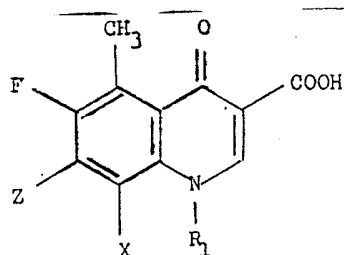
Vylučování močí u myší

Sloučenina	1
koncentrace	7,5 μ g/ml
objem	14,0 ml
množství	0,105 mg
vyloučeno-močí	
za 24 hodin	12,7 %

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1.

Způsob výroby chinolinových derivátů obecného vzorce I



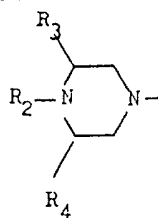
(I).

kde

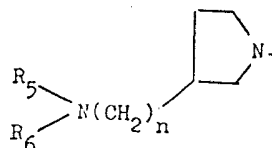
R_1 znamená cyklopropylovou skupinu nebo 2,4-difluorofenylovou skupinu,

X znamená atom vodíku nebo atom fluoru,

Z znamená skupinu obecného vzorce

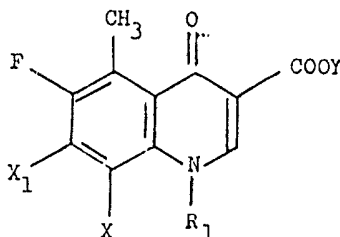


nebo



kde R_2 , R_3 a R_4 jsou stejné nebo rozdílné a znamenají atom vodíku nebo methylovou skupinu, R_5 a R_6 znamenají atom vodíku a n má hodnotu 0 nebo 1,

nebo jejich farmaceuticky přijatelných solí, vyznačující se tím, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce II



(II),

kde X_1 znamená atom fluoru, Y znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu mající 1 až 5 atomů uhlíku a R_1 a X mají výše uvedený význam, se sloučeninou obecného vzorce III

Z-H

(III),

kde Z má výše uvedený význam, a popřípadě se výsledná sloučenina hydrolyzuje a popřípadě se takto připravená sloučenina převede na farmaceuticky přijatelnou sůl.

2.

Způsob podle bodu 1 pro přípravu chinolinových derivátů obecného vzorce I, kde X znamená atom fluoru a R_1 a Z mají v bodě 1 uvedený význam, nebo jejich farmaceuticky přijatelných solí, vyznačující se tím, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce II, kde X_1 , Y a R_1 mají v bodě 1 uvedený význam a X znamená atom fluoru, se sloučeninou obecného vzorce III, kde Z má v bodě 1 uvedený význam, a popřípadě se výsledná sloučenina hydrolyzuje a popřípadě se takto připravená sloučenina převede na farmaceuticky přijatelnou sůl.

3.

Způsob podle bodu 1 pro přípravu chinolinových derivátů obecného vzorce I, kde R_1 znamená cyklopropylovou skupinu, X znamená atom vodíku a Z má v bodě 1 uvedený význam, nebo jejich farmaceuticky přijatelných solí, vyznačující se tím, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce II, kde X_1 a y mají v bodě 1 uvedený význam a R_1 znamená cyklopropylovou skupinu a X znamená atom vodíku, se sloučeninou obecného vzorce III, kde Z má v bodě 1 uvedený význam, a popřípadě se výsledná sloučenina hydrolyzuje a popřípadě se takto připravená sloučenina převede na farmaceuticky přijatelnou sůl.