

PATENTOVÝ SPIS

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **1999-2168**
(22) Přihlášeno: **04.12.1997**
(30) Právo přednosti: **16.12.1996 DE 1996/19652239**
(40) Zveřejněno: **16.02.2000**
(Věstník č. 2/2000)
(47) Uděleno: **06.10.2006**
(24) Oznámení o udělení ve Věstníku: **15.11.2006**
(Věstník č. 11/2006)
(86) PCT číslo: **PCT/EP1997/006781**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 1998/026779**

(11) Číslo dokumentu:

297 363

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.:
C07D 498/04 (2006.01)
A61K 31/5383 (2006.01)
A61K 31/4709 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)

(56) Relevantní dokumenty:
US 5 252 734 A; US 5 140 033 B; EP 391 132 A; JP 8 048 629 B.

(73) Majitel patentu:
BAYER AKTIENGESELLSCHAFT, Leverkusen, DE

(72) Původce:
Matzke Michael, Wuppertal, DE
Petersen Uwe, Leverkusen, DE
Jaetsch Thomas, Köln, DE
Bartel Stephan, Bergisch Gladbach, DE
Schenke Thomas, Bergisch Gladbach, DE
Himmler Thomas, Odenthal-Glöbusch, DE
Baasner Bernd, Bergisch Gladbach, DE
Werling Hans-Otto, Wuppertal, DE
Schaller Klaus, Wuppertal, DE
Labischinski Harald, Wuppertal, DE

(74) Zástupce:
JUDr. Miloš Všečeka, Hálkova 2, Praha 2, 12000

(54) Název vynálezu:
Kyselina 8-kyano-1-cyklopropyl-6-fluor-7-(2-oxa-5,8-diazabicyklo[4.3.0]non-8-yl)-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylová, její použití a léčiva tuto látku obsahující

(57) Anotace:
Řešení se týká kyseliny 8-kyano-1-cyklopropyl-6-fluor-7-(2-oxa-5,8-diazabicyklo[4.3.0]non-8-yl)-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylové a jejích farmaceuticky použitelných hydrátů a/nebo solí, jejich použití pro výrobu léčiv pro terapii infekcí *Helicobacter pylori* a jím asociovaných gastroduodenálních onemocnění a léčiv tyto sloučeniny obsahujících.

CZ 297363 B6

Kyselina 8-kyano-1-cyklopropyl-6-fluor-7-(2-oxa-5,8-diazabicyklo[4.3.0]non-8-yl)-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylová, její použití a léčiva tuto látku obsahující

5 Oblast techniky

Vynález se týká kyseliny 8-kyano-1-cyklopropyl-6-fluor-7-(2-oxa-5,8-diazabicyklo[4.3.0]non-8-yl)-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylové a jejich farmaceuticky použitelných hydrátů a/nebo solí, jejich použití a léčiv tyto sloučeniny obsahujících.

Dosavadní stav techniky

15 Opětným nalezením *Helicobacter pylori* (*H. pylori*; dříve *Campylobacter pylori*) Warrenem a Marschallem 1983 mohly být v následujících letech dále rozvíjeny patofyziologické představy o vzniku gastroduodenálních onemocnění lidí.

20 *Helicobacter pylori* platí jako původce gastritidy typu B a zdá se, že hraje příčinnou roli v trvalosti peptického vředového onemocnění. Epidemiologická a patologická zkoumání poukazují rovněž na souvislost mezi dlouhodobou kolonizací žaludeční mukózy Bakteriemi a vznikem určitých forem karcinomu žaludku. Proto byl *Helicobacter pylori* zařazen v roce 1994 ke karcinogenům první třídy (nejnebezpečnější kategorie původců rakoviny). Vzácná rakovina žaludku, MALT-lymphom (mucosa-associated lymphoid tissue), se zdá být rovněž často způsobena zárodky. V prvních kasuistikách zmizely skutečně po eradikaci *Helicobacter pylori* nejen reaktivní infiltráty, ale také část nízko maligních MALT-lymphomů. Také se diskutují souvislosti s hypertrofickou gastritidou (riesenfaltengastritis). Role *Helicobacter pylori* při podráždění žaludku (neulcerózní dyspepsie) je ještě nejasná.

30 Různé epidemiologické studie docházejí k výsledku, že asi polovina světové populace je infikována bakteriemi. Pravděpodobnost osídlení žaludku *Helicobacterem* stoupá se stářím. Optimální přizpůsobení *Helicobacteru* životním podmínkám v neobvyklém bezkonkurenčním prostředí žaludku se zdá být předpokladem pro úspěšné etablování chronické infekce a pro další rozšíření tohoto patogenního druhu.

35 Původci jsou díky svým bičíkům velmi pohybliví nejen v kapalném prostředí, ale také ve viskózním mukusu žaludeční sliznice, přilnou na buňky žaludečního epitelu a množí se nejlépe při obsahu kyslíku 5%, jak je to ve slizu žaludeční stěny. Kromě toho tvoří bakterie velká množství enzymu ureasy, která štěpí močovinu na amoniak a oxid uhličitý. Je možné, že jim pomáhá vznikající oblak amoniaku, který neutralizuje kyselé prostředí v jejich mikrookolí a tak je chrání před agresivní žaludeční kyselinou.

Peptické vředové onemocnění

45 Zavedení antagonistů histamin- H_2 -receptorů v sedmdesátých letech představovalo základní kámen v terapii peptického vředového onemocnění. Četnost chirurgických zákroků pro ošetření vředových onemocnění proto celosvětově dramaticky poklesla. Tento principi kyselých blokády byl ještě dále zlepšen objevením ještě více účinných protonových inhibitorů.

50 Terapií potlačující kyseliny se mohou ovšem pouze kausálně – řekněme zárodky usmrcujícím ošetřením – ovlivnit symptomy vředového onemocnění, ne průběh onemocnění, který se vyznačuje recidivami. Vzhledem k tomu, že prakticky všichni pacienti s *Ulcus duodeni* a převážný počet pacientů s *Ulcus ventriculi* mají infekci žaludku způsobenou *Helicobacter pylori*, trpí tedy infekčním onemocněním. Pouze ulcerace, které jsou vyvolané nesteroidními antiflogistiky, nejsou asociované infekcí *Helicobacter pylori*.

Proto by měla být podle doporučení konsensus–konference, která se konala v roce 1994 u amerického zdravotního úřadu (NIH), při pozitivním důkazu zárodků u všech pacientů s peptickým Ulcera nasazena proti *Helicobacter ulceri* směřovaná eradikační terapie (NIH Consensus Statement 1 : 1–23: 1994). Argumenty pro to poskytují kontrolované terapeutické studie, ve kterých mohlo být ukázáno, že po úspěšné eradikaci zárodků drasticky poklesnou hodnoty recidivy vředového onemocnění (0 až 29 % versus 61 až 95 %).

Terapie *Helicobacter pylori*

Současná eradikace *Helicobacter pylori* se v praxi vyvíjí problematicky. Jednoduchá a tedy spolehlivě účinná terapie není k dispozici. Zárodky se nacházejí dobře chráněné a těžko napadnutelné pod vrstvou mukusu.

Helicobacter pylori je in vitro citlivý k mnohým antibiotikům. Tato však nejsou in vivo jako monoterapie efektivní. K těmto se počítá mimo jiné penicilin, amoxicilin, tetracyklin, erythromycin, ciprofloxacin, metronidazol a clarithromycin. Také soli vizmutu a v nepatrné míře dokonce protonové inhibitory (omeprazol, lansoprazol), jsou in vitro, ne však in vivo antibakteriálně účinné.

Mezi všemi, dosud pro eradikaci *Helicobacter pylori* používanými modalitami terapie, jsou dosud dostatečně účinné pouze následující triplet–terapie:

1. Klasická vizmut–triplet–terapie (sůl vizmutu plus dvě antibiotika) a
2. modifikovaná triplet–terapie (inhibitor kyseliny plus dvě antibiotika).

Tyto režimy jsou ovšem zdoluhavé eradikační postupy se špatnou kompliancí, která může být zatížena až ze 35 % vedlejšími účinky (bolesti břicha, nevolnost, průjem, sucho v ústech, nechutenství, alergické reakce kůže a podobně). Proto je široké použití ztíženo. Další velkou nevýhodou je velký počet denně podávaných medikamentů (12 až 16 tablet denně). Toto je obzvláště patrné při quadrupel–terapii, při které se současně ke klasické triplet–terapii aplikuje inhibitor sekrece kyseliny.

V Německu propagovaná, lépe přijatelná duální terapie (kombinace amoxicillinu s omeprazolem), je však pouze nepatrně účinná a jeví se u pacientů, kterým byl předem aplikován omeprazol a u kuřáků dokonce jako zcela selhávající.

U triplet–terapii se jako antibiotické komponenty aplikují zpravidla amoxicilin, nitroimidazolové sloučeniny (metronidazol, tinidazol), tetracyklin, jakož i nověji makrolidy (clarithromycin) ve 3 až 4 dílčích dávkách.

Ve světě se dosahuje eradikačních hodnot 70 až 90 %. Tento úspěch eradikace ovšem mohou ovlivňovat různé faktory:

1. Na prvním místě je možno jmenovat resistenci kmene (rozvojové země: až 60 %, Německo: až 10 %) vůči metronidazolu, nejčastěji v triplet–terapii používanému antibiotiku. Také při ošetření clarithromycinem je možno poukázat na nevýhodu vzniku resistance z až 10 %.
2. Jako další faktor je možno uvést výše uvažované compliance pacientů.

Model na zvířatech

Jako vhodný zvířecí model byl popsán *Helicobacter felis* myší model (A. Lee a kol., Gastroenterology 99, 1315 až 1323 (1990)), který byl tak modifikován, že je velmi dobře vhodný pro screening a srovnatelné vyhodnocení uvedených sloučenin.

Vývrtece podobné, ureázu tvořící bakterie *Helicobacter felis*, jsou přes velké morfologické rozdíly s *Helicobacter pylori* velmi blízce příbuzné. *Helicobacter felis* je přírodním obyvatelům žaludeční mukózy psů a koček. Po orální inokulaci kolonizují původci také žaludek myši podobným způsobem jako *Helicobacter pylori* žaludek lidí. Etablovaná chronická dlouhodobá infekce vede u myši k aktivní gastritidě a inkubuje odpovídající imunitní odezvu.

Terapeutická efektivita zkoušených preparátů, zjištěná v myším modelu *Helicobacter felis* se v literatuře považuje za prediktivní pro odpovídající klinickou účinnost.

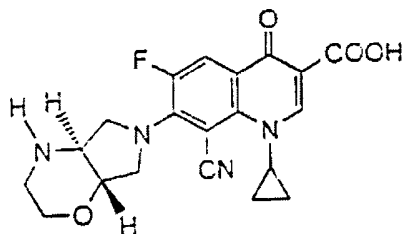
Přes velmi dobrou aktivitu antibiotik in vitro (například amoxicilinu nebo erythromycinu) proti *Helicobacter pylori*, nevykazují tyto po monoterapeutické aplikaci klinicky žádný signifikantní terapeutický účinek. Tato skutečnost se také potvrdila pomocí myšího modelu s *Helicobacter felis*. Odpovídajícím způsobem je možno také potvrdit klinicky uznávaný uradikativní klasické tripel-terapie pomocí myšího modelu s *Helicobacter felis*.

Z EP-A-350 733 a EP-A-550 903 (Bayer) je již známé antibakteriálně účinné kyseliny 7-(2-oxa-5,8-diazabicyklo[4.3.0]non-8-yl)-chinolon-a naftthyridonkarboxylové. V JP 80 48629 (Dainippon) je popsáno, že sloučeniny, jako je kyselina 8-chlor-1-cyklopropyl-7-([S,S]-2,8-diazabicyklo[3.3.0]non-8-yl)-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylová (BAY Y 3118) vykazují antibakteriální účinek proti *Helicobacter pylori*. Je také známé, že řada vysoce účinných chinolonů, jako je například ciprofloxacin, lomefloxacin nebo ofloxacin (Journal of Antimicrobial Chemotherapy 22, 631-636 (1988), Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 33, 108-109 (1989)) vykazují účinek in vitro proti *Helicobacter* spp.. Na zvířecím modelu (*Helicobacter felis*, myš) se však ukázalo, že tyto klinicky používané antibakteriálně účinné chinolony nejsou v terapeuticky používaných dávkách schopné vést k eradikaci zárodků. Také monoterapeutickou aplikací vysoce účinnými chinolony, které byly dosud uvedeny na trh, jako je například již uvažovaný BAY Y 3118, se nedosáhne eradikace *Helicobacter felis* na myším modelu bez toho, že by ne na základě toxicity sloučeniny většinou větší část zvířat pošla. Použití trovafloxacinu jeho derivátů v kombinaci s jinými antibiotiky, jako je amoxicilin nebo tetracykliny nebo protonovými inhibitory, jako je omeprazol, pro terapii *Helicobacter pylori* bylo již popsáno v EP-A-0 676 199 a GB-A-2 289 674 (Pfizer).

Úkolem předloženého vynálezu tedy je nalezení relativně dobře přijatelné účinné látky, která by byla schopná tuto vysoce specializovanou bakterii eradikovat jednoduchou monoterapií.

Podstata vynálezu

Nyní bylo zjištěno, že kyselina 8-kyano-1-cyklopropyl-6-fluor-7-(2-oxa-5,8-diazabicyklo-[4.3.0]non-8-yl)-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylová kyselina I



(I)

a její farmaceuticky použitelné hydráty a/nebo soli, jako jsou adiční soli s kyselinami, jakož i soli odpovídající karboxylové kyseliny s alkalickými kovy, kovy alkalických zemin, stříbrem a guanidinem, mají ve formě racemátů, směsí diastereomerů nebo enantiomerně nebi diastereomerně čistých sloučenin, vysoký antibakteriální účinek proti *Helicobacter* spp. a mohou se použít pro eradikaci tohoto původce.

Pod pojmem hydráty a/nebo soli se rozumí hydráty, soli a hydráty solí uvedených sloučenin.

Výhodná je kyselina 8-kyano-1-cyklopropyl-6-fluor-7-((1S,6S)-2-oxa-5,8-diazabicyklo-[4.3.0]non-8-yl)-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylová a její farmaceuticky použitelné hydráty a/nebo soli.

Sloučeniny podle předloženého vynálezu mohou krystalizovat ve formě svých betainů nebo ve formě solí s jedním až dvěma mol vody.

Sloučeniny podle předloženého vynálezu působí silně antibioticky a vykazují při nepatrné toxicitě široké antibakteriální spektrum proti grampozitivním a gramnegativním zárodkům, především ale také proti *Helicobacter* spp.

Tyto cenné vlastnosti umožňují jejich použití jako chemoterapeutických účinných látek pro terapii infekcí způsobených *Helicobacter pylori* a tím asociovaných gastroduodenálních onemocnění, která se mohou pomocí sloučenin podle předloženého vynálezu potlačovat, zlepšovat a/nebo léčit.

Sloučeniny podle předloženého vynálezu se mohou používat v různých farmaceutických přípravcích. Jako výhodné farmaceutické přípravky je možné uvést tablety, dražé, kapsle, pilulky, granuláty, roztoky, suspenze a emulze.

Ačkoliv se sloučeniny podle předloženého vynálezu používají jako monoterapeutický prostředek, mohou se v případě potřeby používat také v kombinaci s jinými terapeuticky. Jako partnery kombinací jako možno například uvést deriváty nitroimidazolu, například metronidazol, inhibitory protonové pumpy, například emoprazol, pantoprazol nebo lansoprazol, antagonisty H_2 -receptorů, například cimetidin, ranitidin, famotidin nebo nizatidin, sloučeniny vizmutu, například salicylát vizmutu nebo CBS (coloidales Bismut Subcitrat), jiná antibiotika, například amoxicilin, azlocillin nebo clarithromycin nebo antacida.

Minimální inhibiční koncentrace (MHK), které jsou v tabulce 1 uvedené pro sloučeninu podle předloženého vynálezu ve srovnání s ciprofloxacinem, byly stanoveny v agarózovém zředěvacím testu na Columbia-Agaru, popřípadě Basis 2 Agar (axoid) s 10 % lyzované koňské krve buď při pH 7 nebo pH 5 s 1 g/l močoviny. Zkoušené substance se testují v replikačních miskách, které obsahují vždy ve dvojnásobném zředění klesající koncentraci účinné látky. Pro zaočkování se používají čerstvé *Helicobacter*-kultury z kapalných kultur nebo suspenze zárodků z agarových ploten. Zaočované agarové plotny se pěstují při teplotě 37 °C v atmosféře s 5 až 10 % oxidu uhličitého po dobu 48 až 72 hodin. Zjištěná hodnota MHK (mg/l) udává nejnižší koncentraci účinné látky, při které není prostý okem patrný žádný růst. Byly použity následující izoláty *Helicobacter* : *H. felis* ATCC 49 179, *H. pylori* NCTC 11 637, *H. pylori* klinický izolát 008.

Tabulka 1

Hodnoty MHK (mg/l) sloučeniny podle předloženého vynálezu (agarový zředěvací test)

Př.	MHK (mg/l)	
	<i>H. pylori</i> 008	<i>H. Pylori</i> 11637
1A	006	n.d.
Ciprofloxacin	0,125	0,125

Pro pokusy na zvířecím modelu se samičí Swiss myši (o stáří 8 až 12 týdnů, chov SPF) krmí komerčním krmivem a vodou. Pro kolonizaci se použije definovaný kmen *Helicobacter felis* (ATCC 49179). Bakterie se aplikují jako suspenze (0,1 ml s 10^8 až 10^9 bakterií) čtyřikrát v průbě-

hu 7 týdnů jícnovou sondou. Alternativně k tomu se pro infekci použijí také žaludeční homogenáty dříve infikovaných myší.

3 až 5 dnů po etablování infekce začíná ošetření zkoušenými preparáty. Jako první úspěch ošetření je určena redukce zárodků jako „clearance“ 24 hodin po posledním ošetření (například 3, 7, 10, 14 dnů; 1 až 3 krát denně). V některých případech byla také zjištěna eradikace zárodků 2 až 4 týdny po konci ošetření. S ohledem na v klinické diagnostice používaný „CLO“-test byl použit urease-test na mikrotitrové bázi. Zkoušeny byly definované žaludeční biopsaty na přeměny barvy během 24 hodin.

V tabulce 2 je jako příklad překvapivě vysokého in vivo účinku sloučenin podle předloženého vynálezu uveden terapeutický úspěch po sedmidenním ošetření infikovaných myší kyselinou 8-kyano-1-cyklopropyl-6-fluor-7-((1S,6S)-2-oxy-5,8-diazabicyklo[4.3.0]non-8-yl)-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylovou (příklad 1A) ve srovnání s ošetřením ciprofloxacinem: zatímco se s ciprofloxacinem za těchto podmínek pokusu nedosáhlo žádné clearance, činí tato u sloučeniny podle předloženého vynálezu 100 %. Desetidenní ošetření myší 2 x 10 mg/kg kyselinou 8-kyano-1-cyklopropyl-6-fluor-7-((1S,6S)-2-oxa-5,8-diazabicyklo[4.3.0]non-8-yl)-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylovou vede dokonce k eradikaci zárodků.

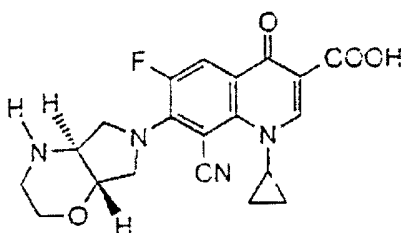
Tabulka 2

Výsledek terapie po sedmidenním ošetření infikovaných (*H. felis* ATCC 49179) myší (5 zvířat na skupinu)

Př.	Dosis [mg/kg]	Clearance	%
1A	2 x 10	5/5	100
Ciprofloxacin	2 x 10	0/5	0

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1



A) Kyselina 8-kyano-1-cyklopropyl-6-fluor-7-((1S,6S)-2-oxa-5,8-diazabicyklo[4.3.0]non-8-yl)-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylová

1,00 g (3,26 mmol) kyseliny 7-chlor-8-kyano-1-cyklopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylové se míchá s 501 mg (3,91 mmol) (1S,6S)-2-oxa-5,8-diazabicyklo[4.3.0]-nonanu a 0,9 ml triethylaminu ve 30 ml acetonitrilu po dobu 25 hodin po argonovou atmosféru při teplotě 40 až 45 °C. Všechny těkavé komponenty se ve vakuu odstraní a získaný zbytek se překrystalizuje z ethylalkoholu.

Výtěžek: 1,22 g (94 %),
t.t. 294 °C (rozklad).

B) Hydrochlorid kyseliny 8-kyano-1-cyklopropyl-6-fluor-7-((1S,6S)-2-oxa-5,8-diazabicyklo[4.3.0]nonan-8-yl)-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylové

- 5 200 mg (0,63 mmol) ethylesteru kyseliny 8-kyano-1-cyklopropyl-6,7-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylové se míchá s 97 mg (0,75 mmol) (1S,6S)-2-oxa-5,8-diazabicyklo[4.3.0]nonanu a 0,17 ml triethylaminu ve 3 ml acetonitrilu po dobu 2 hodin pod argonovou atmosférou při teplotě v rozmezí 40 až 45 °C. Všechny těkavé komponenty se ve vakuu odstraní, získaný zbytek se smísí s vodou, nerozpustné součásti se odfiltrují a filtrát se extrahuje dichlormethanem. Organická fáze se oddělí, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného a ve vakuu se zahustí. Získaný zbytek se rozpustí v 6 ml tetrahydrofuranu a 2 ml vody a smísí se se 30 mg (0,72 mmol) monohydrátu hydroxidu lithného. Po šestnáctihodinovém míchání při teplotě místnosti se směs okyselí zředěnou kyselinou chlorovodíkovou a vzniklá sraženina se odsaje a usuší.
- Výtěžek: 155 mg 57 %),
- 15 t.t. : > 300 °C

C) Hydrochlorid kyselin 8-kyano-1-cyklopropyl-6-fluor-7-((1S,6S)-2-oxa-5,8-diazabicyklo[4.3.0]non-8-yl)-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylové

- 20 1 g (2,5 mmol) kyseliny 8-kyano-1-cyklopropyl-6-fluor-7-((1S,6S)-2-oxa-5,8-diazabicyklo[4.3.0]non-8-yl)-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylové se suspenduje ve 20 ml vody, suspenze se smísí s 10 ml 1 N kyseliny chlorovodíkové a míchá se po dobu 3 hodin při teplotě místnosti. Získaná sraženina se odsaje, promyje se ethylalkoholem a při teplotě 80 °C se za vysokého vakua usuší.
- 25 Výtěžek: 987 mg (90,6 % teorie),
t.t.: 314 až 316 °C (rozklad).

D) Hydrochlorid kyseliny 8-kyano-1-cyklopropyl-6-fluor-7-((1S,6S)-2-oxa-5,8-diazabicyklo[4.3.0]non-8-yl)-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylové

- 30 86,4 mg (217 mmol) kyseliny 8-kyano-1-cyklopropyl-6-fluor-7-((1S,6S)-2-oxa-5,8-diazabicyklo[4.3.0]non-8-yl)-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylové se rozpustí při teplotě místnosti v 963 ml vody a 239 ml 1 N vodného hydroxidu sodného. Po filtraci a promytí 200 ml vody se tato směs smísí se 477 ml 1 N vodné kyseliny chlorovodíkové a vysrážený krystalizát se při 35 teplotě 95 až 100 °C převede do roztoku. Tento roztok se přes noc chladí, vysrážený krystalizát se odsaje, třikrát se promyje vždy 500 ml vody a ve vakuu se usuší.
- Výtěžek: 90 g (94,7 % teorie),
obsah: > 99 % (plošná % podle HPLC); 99,6% ee.,
[α]_D²³: 112° (c = 0,29, 1 N NaOH).
- 40

PATENTOVÉ NÁROKY

5

1. Kyselina 8-kyano-1-cyklopropyl-6-fluor-7-(2-oxa-5,8-diazabicyklo[4.3.0]non-8-yl)-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylová a její farmaceuticky použitelné hydráty a/nebo soli.

10

2. Kyselina podle nároku 1, kterou je kyselina 8-kyano-1-cyklopropyl-6-fluor-7-((1S,6S)-2-oxa-5,8-diazabicyklo[4.3.0]non-8-yl)-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylová a její farmaceuticky použitelné hydráty a/nebo soli.

15

3. Použití kyseliny 8-kyano-1-cyklopropyl-6-fluor-7-((1S,6S)-2-oxa-5,8-diazabicyklo[4.3.0]non-8-yl)-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylové a jejich farmaceuticky použitelných hydrátů a/nebo solí podle nároku 2 pro výrobu léčiv.

20

4. Použití kyseliny 8-kyano-1-cyklopropyl-6-fluor-7-((1S,6S)-2-oxa-5,8-diazabicyklo[4.3.0]non-8-yl)-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylové a jejích farmaceuticky použitelných hydrátů a/nebo solí podle nároku 2 pro výrobu léčiv pro terapii infekcí *Helicobacter pylori* a jím asociovaných gastroduodenálních onemocnění.

25

5. Léčiva, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že jako účinnou látku obsahují kyselinu 8-kyano-1-cyklopropyl-6-fluor-7-((1S,6S)-2-oxa-5,8-diazabicyklo[4.3.0]non-8-yl)-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylovou a její farmaceuticky použitelné hydráty a/nebo soli.

30

Konec dokumentu
