



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

255878

(11) (B2)

(51) Int. Cl.⁴

C 07 D 215/56
C 07 D 471/04

(22) Přihlášeno 14 07 86
(21) PV 5351-86.E
(32) (31)(33) Právo přednosti od 16 07 85
(P 35 25 335.5) Německá spolková republika

(40) Zveřejněno 16 07 87

(45) Vydáno 16 01 89

(72) Autor vynálezu

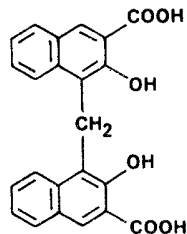
GROHE KLAUS dr., ODENTHAL, VOEGE HERBERT dr., NAIK ARUNDEV HARIBHAI,
LEVERKUSEN, SCHEER MARTIN dr., FEDERMANN MANFRED dr., WUPPERTAL (NSR)

(73) Majitel patentu

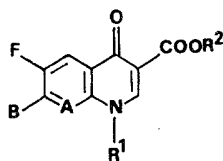
BAYER AKTIENGESELLSCHAFT, LEVERKUSEN (NSR)

(54) Způsob výroby embonátů chinolonkarboxylových kyselin a jejich derivátů

Způsob výroby embonátů chinolonkarboxylových kyselin a jejich derivátů obecného vzorce I, ve kterém n znamená číslo 1 nebo 2 a Y znamená skupinu obecného vzorce II, kde A znamená =N- nebo -C(R⁴)-, R⁴ znamená vodík nebo fluor, B znamená skupinu 4-R⁵-piperazin-1-ylou, R⁵ znamená vodík, metyl nebo etyl, R¹ znamená alkyl s 1 až 3 atomy uhlíku nebo cyklopropyl a R² znamená vodík nebo alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, vyznačující se tím, že se na chinolonkarboxylové kyseliny a jejich deriváty obecného vzorce II působí embonovou kyselinou. Vyráběné sloučeniny mají cenné farmakologické vlastnosti a mohou se používat jako léčiva v humánní a veterinární medicíně.



(I)

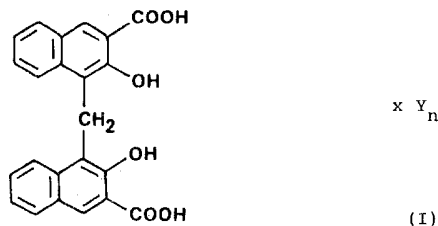


(II)

Předložený vynález se týká způsobu výroby embonátů chinolonkarboxylových kyselin a jejich derivátů. Vyráběné sloučeniny mají cenné farmakologické vlastnosti a mohou se používat jako léčiva v humánní a veterinární medicíně.

Chinolonkarboxylové kyseliny, jejich deriváty, jakož i jejich soli jsou již známými sloučeninami (srov. DE-OS 3 033 157). Tyto sloučeniny se vyznačují vynikajícími baktericidními vlastnostmi. Jejich perorální použití ve formě roztoků, suspenzí nebo příměsí do krmiv nebo do pitné vody je však omezeno v důsledku jejich z části hořké chuti. Tak například nelze zvířatům s vysoce vyvinutým chuťovým smyslem, jako jsou například prasata, tyto účinné látky bez dalších opatření orálně aplikovat.

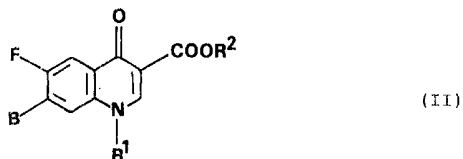
Nyní bylo zjištěno, že embonáty chinolonkarboxylových kyselin a jejich derivátů obecného vzorce I



ve kterém

n znamená číslo 1 nebo 2, a

Y znamená sloučeninu obecného vzorce II



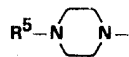
ve kterém

A znamená atom dusíku =N- nebo skupinu $\begin{matrix} \text{=C-} \\ | \\ \text{R}^1 \end{matrix}$

příčemž

R⁴ znamená atom vodíku nebo fluoru,

B znamená skupinu obecného vzorce



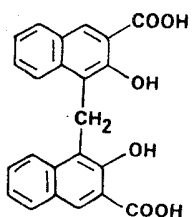
příčemž

R⁵ znamená atom vodíku, metylovou skupinu nebo etylovou skupinu,

R¹ znamená alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku nebo cyklopropylovou skupinu,

R² znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, jsou s překvapením ve srovnání s jinými solemi chinolonkarboxylových kyselin chuťově neutrální.

Podle předloženého vynálezu se embonáty chinolonkarboxylových kyselin a jejich derivátů obecného vzorce I

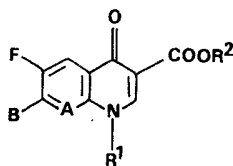


$x Y_n$ (I),

ve kterém

n znamená číslo 1 nebo 2, a

Y znamená skupinu obecného vzorce II



(II),

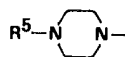
ve kterém

A znamená atom dusíku $=N-$ nebo $=C-$,
 R^4

kde

R^4 znamená atom vodíku nebo fluoru,

B znamená skupinu obecného vzorce

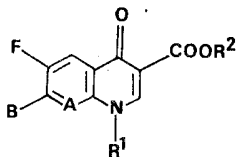


přičemž

R^5 znamená atom vodíku, metylovou skupinu nebo etylovou skupinu,

R^1 znamená alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku nebo cyklopropylovou skupinu,

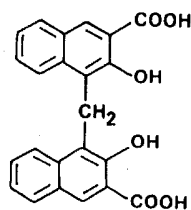
R^2 znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, vyrábějí tím, že se deriváty chinolonkarboxylových kyselin obecného vzorce II



(II),

ve kterém

A , B , R^1 a R^2 mají shora uvedené významy, uvádějí v reakci s embonovou kyselinou vzorce IV



(IV),

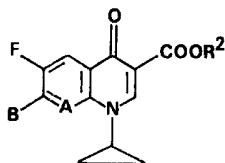
S překvapením bylo zjištěno, že nové sloučeniny vyráběné postupem podle vynálezu mají ve srovnání s jinými solemi chinolonkarboxylových kyselin neutrální chuť. Uvedené sloučeniny se tudíž hodí vynikajícím způsobem k výrobě a použití perorálně aplikovatelných přípravků v humánní a veterinární medicíně. Tyto sloučeniny se kromě toho hodí k výrobě medikovaných krmiv pro zvířata nebo přípravků, které se aplikují spolu s pitnou vodou.

Dále se mohou vyráběné sloučeniny používat v humánní medicíně k perorální aplikaci ve formě suspenzí, šťáv, emulzí atd. v případech, kde se jiné galenické přípravky, jako například tablety a kapsle nemohou používat.

Zvláště výhodné je použití sloučenin vyrobených postupem podle vynálezu ve veterinární medicíně.

Effekt dosažený postupem podle předloženého vynálezu byl o to překvapivější, vzhledem k tomu, že tvorbou jiných solí nebylo možno dosáhnout ovlivnění chuti chinolonkarboxylových kyselin nebo jejich derivátů.

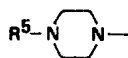
Předložený vynález se zvláště týká způsobu výroby embonátů chinolonkarboxylových kyselin a jejich derivátů obecného vzorce IIa



(IIa),

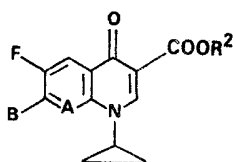
ve kterém

B znamená skupinu obecného vzorce



A, R² a R⁵ mají zhora uvedený význam.

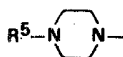
Zvláště výhodně se vynález týká způsobu výroby embonátů chinolonkarboxylových kyselin a jejich derivátů obecného vzorce IIa



(IIa),

ve kterém

R^2 znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu a 1 až 4 atomy uhlíku,
B znamená skupinu obecného vzorce



R^5 znamená atom vodíku, metylovou skupinu nebo etylovou skupinu, a
A má shora uvedený význam.

Zvláště nutno uvést embonáty následujících chinolonkarboxylových kyselin a jejich derivátů:

1-cyklopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazinyl nebo 4-metyl- nebo 4-etyl-1-piperazinyl)chinolin-3-karboxylové kyseliny,
1-etyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(4-metyl-1-piperazinyl)chinolin-3-karboxylové kyseliny,
1-etyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazinyl)chinolin-3-karboxylové kyseliny,
jakož i metylesterů a etylesterů těchto sloučenin.

Embonáty chinolonkarboxylových kyselin a jejich derivátů obecného vzorce I se vyrábějí výhodně tím, že se k chinolonkarboxylovým kyselinám a jejich derivátům obecného vzorce II ve vhodném rozpouštědle přidá embonová kyselina a reakční směs se popřípadě zahřívá.

Chinolonkarboxylová kyselina a embonová kyselina se přitom používají v poměru 1:1 nebo 1:2. Výhodně se přitom používá nadbytku embonové kyseliny v množství 1 až 10 %, výhodně v množství 1 až 5 %, vztaženo na množství embonové kyseliny, které je nutné pro dosažení shora uvedených poměrů.

V reakci se mohou dále uvádět soli aminochinolonkarboxylových kyselin se silnými kyselinami, jako například s chlorovodíkovou kyselinou, methansulfonovou kyselinou nebo mravenčí kyselinou se solemi embonové kyseliny s alkalickými kovy nebo s kovy alkalickým zemin.

Jako rozpouštědla, která přicházejí v úvahu pro tuto reakci, lze uvést inertní organická rozpouštědla, jako alkoholy, například metanol, etanol, ethery, jako diemtylether avšak také diisopropylether, glykolethery, jako glykolmonometylethery, uhlovodíky, jako petrolether, toluen, benzen, xylene a dále vodu.

Reakce se provádí při teplotách od 20 do 150 °C. Výhodně se přitom pracuje při teplotě varu rozpouštědla. Je rovněž možné provádět tuto reakci při teplotě místnosti.

Účinné látky se výhodně používají ve formě orálních přípravků, které jsou vhodné pro lidi a zvířata.

Takovými přípravky jsou:

Orální roztoky a koncentráty k perorální aplikaci po zředění, emulze a suspenze k perorální aplikaci, přípravky u nichž se účinná látka zapracovává do masťového základu nebo se zapracovává do emulzního základu typu olej ve vodě nebo voda v oleji; pevné přípravky, jako prášky, premixy nebo koncentráty, granuláty, peletky, tablety, boly a kapsle.

Orálně aplikovatelné roztoky se vyrábějí tím, že se účinná látka rozpustí ve vhodném rozpouštědle a popřípadě se přidávají přísady jako pomocná rozpouštědla, kyseliny, báze, pufry, antioxidační prostředky, konzervační prostředky. Roztoky se popřípadě sterilizují filtrací a plní se.

Jako rozpouštědla lze uvést: fyziologicky snášenlivá rozpouštědla, jako vodu, alkoholy, jako etanol, butanol, benzylalkohol, glycerol, propylenglykol, polyethylenglykoly, N-metylpyrrolidon, jakož i směsi uvedených rozpouštědel.

Účinné látky se dají popřípadě rozpouštět také ve fyziologicky snášenlivých rostlinných nebo syntetických olejích.

Jako pomocná rozpouštědla lze uvést: rozpouštědla, která podporují rozpouštění účinné látky nebo zamezují jejímu vylučování. Jako příklady lze uvést polyvinylpyrrolidon, polyoxyetylovaný ricinový olej, polyoxetylovaný sorbitanester.

Konzervačními prostředky jsou například benzylalkohol, trichlorbutanol nebo estery p-hydroxybenzoové kyseliny.

Roztoky pro orální aplikaci se aplikují přímo. Koncentráty se aplikují perorálně po předchozím zředění na koncentraci používanou při aplikaci.

Orálně použitelné emulze jsou buď typu voda v oleji, nebo typu oleje ve vodě.

Takovéto emulze se připravují tím, že se účinná látka rozpustí v jedné fázi a ta se pomocí vhodných emulgátorů a popřípadě dalších pomocných látek, jako barviv, látek podporujících resorpci, konzervačních prostředků, antioxidačních prostředků, prostředků k ochraně proti účinkům světla, prostředků zvyšujících viskozitu, homogenizuje.

Jako hydrofóbní fázi (olej) lze uvést: parafinové oleje, silikonové oleje, přírodní rostlinné oleje, jako sezamový olej, mandlový olej, ricinový olej, syntetické triglyceridy, jako biglycerid kaprylové kyseliny a kapronové kyseliny, směsi triglyceridů s mastnými kyselinami rostlinného původu s délkou řetězce od 8 do 12 atomů nebo s dalšími zvláště vybranými přírodními mastnými kyselinami, směsi parciálních glyceridů nasycených nebo nenasyčených kyselin, které popřípadě také ještě obsahují hydroxylové skupiny, monoglyceridy a diglyceridy mastných kyselin s 8 až 10 atomy uhlíku.

Estery mastných kyselin, jako etylstearát, di-n-butyladipát, hexylester laurové kyseliny, dipropylenglykopolargonát, estery mastné kyseliny s rozvětveným řetězcem se střední délkou řetězce s nasycenými mastnými alkoholy se 16 až 18 atomy uhlíku, isopropylmyristát, isopropylpalmitát, směsné estery kaprylové a kapronové kyseliny s nasycenými mastnými alkoholy s 12 až 18 atomy uhlíku v řetězci, isopropylstearát, olejlestery olejové kyseliny, dodecylester olejové kyseliny, etyloléát, etylester mléčné kyseliny, voskovité estery mastných kyselin, jako například syntetický tuk, který vylučují kachny žlázou na kostrči, dibutylftalát, diisopropylester adipové kyseliny, směsi esterů příbuzné diisopropylesteru adipové kyseliny atd.

Mastné alkoholy, jako isotridecylalkohol, 2-oktyldodekanol, cetylstearylalkohol, oleylalkohol.

Mastné kyseliny, jako například olejová kyselina a její směsi.

Jako hydrofilní fázi lze uvést: vodu, alkoholy, jako například propylenglykol, glycerol, sorbitol a jejich směsi.

Jako emulgátory lze uvést: tensidy (zahrnují emulgátory a smáčedla), jako

1. neionogenní emulgátory, například polyoxetylovaný ricinový olej, polyoxetylovaný sorbitan-monooleát, sorbitan-monostearát, etylalkohol, glycerin-monostearát, polyoxyetylsteárat, alkylfenolpolyglykolethery,

2. amfolytické emulgátory, jako dinatrium-N-lauryl-beta-iminodipropionát nebo lecitin,

3. anionaktivní emulgátory, jako natriumlaurylsulfát, sulfatované ethery mastných alkoholů, sůl esterů mono- a dialkylpolyglykoletherifikované orthofosforečné kyseliny s monoetanolaminem,

4. kationaktivní emulgátory, jako cetyltrimetylamoniumchlorid.

Jako další pomocné látky lze uvést: látky zvyšující viskozitu a látky stabilizující emulze, jako je karboxymethylcelulosa, methylcelulosa a další deriváty celulosy, jakož i deriváty šroubů, polyakryláty, algináty, želatina, arabská guma, polyvinylpyrrolidon, polyvinylalkohol, kopolymery metylvinyletheru a anhydridu maleinové kyseliny, polyetylen-glykoly, vosky; koloidní křemičitá kyselina nebo směsi shora uvedených látek.

Perorálně aplikovatelné suspenze se vyrábějí tím, že se účinná látka suspenduje ve vhodné kapalině jakožto nosné látce popřípadě za přídavku dalších pomocných látek, jako smáčedel, barviv, látek podporujících resorpci, konzervačních prostředků, antioxidačních prostředků, prostředků k ochraně proti účinkům světla.

Jako kapaliny, které slouží jako nosné prostředí, lze uvést všechna homogenní rozpouštědla a směsi rozpouštědel.

Jako smáčedla (dispergátory) lze uvést: tensidy (zahrnují emulgátory a smáčedla), jako

1. anionaktivní tensidy, jako například natriumlaurylsulfát, sulfatované ethery mastných alkoholů, sůl esterů mono- a dialkylpolyglykoletherifikované orthofosforečné kyseliny s monoetanolaminem, ligninsulfonáty nebo dioktylsulfosukcinát,

2. kationaktivní tensidy, jako například cetyltrimetylamoniumchlorid,

3. amfolytické tensidy, jako například dinatrium-N-lauryl-beta-iminodipropionát nebo lecitin,

4. neionogenní tensidy, jako například polyoxyetylovaný ricinový olej, polyoxetylovaný sorbitan-monooleát, sorbitan-monostearát, etylalkohol, glycerin-monostearát, polyoxyetylensteárat, polyoxyetylensteárat, alkylfenolpolyglykolethery, Pluronic^(R).

Jako další pomocné látky lze uvést shora uvedené pomocné látky.

Polopevné perorálně aplikovatelné přípravky se liší od shora popsaných suspenzí a emulzí, pouze svou viskozitou.

Při výrobě pevných přípravků se účinná látka smísí s vhodnými nosnými látkami, popřípadě za přídavku pomocných látek a směs se potom převede na požadovanou formu.

Jako nosné látky lze uvést všechny fyziologicky snáčenlivé pevné inertní látky. Jako takové slouží anorganické a organické látky. Anorganickými látkami jsou například kuchyňská sůl, uhličitany, jako uhličitán vápenatý, hydrogenuhličitany, oxidy hliníku, kyseliny křemičité, jíly, srážený nebo koloidní oxid křemičitý, fosforečnany.

Organickými nosnými látkami jsou například cukr, celulóza, potraviny a krmiva, jako práškové mléko, živočišná mouka, obilná mouka, obilný šrot, škroby.

Pomocnými látkami jsou konzervační prostředky, antioxidační prostředky, barviva, a dále látky, které již byly uvedeny shora.

Dalšími vhodnými pomocnými látkami jsou lubrikační látky, jako například hořečnatá sůl stearové kyseliny, stearová kyselina, mastek, bentonit, látky podporující rozpad, jako jsou šrouby nebo příčně zesílený polyvinylpyrrolidon, pojídla, jako například škroby, želatina nebo lineární polyvinylpyrrolidon, jakož i suchá pojídla, jako mikrokrytalická celulóza.

Účinné látky mohou být přítomny ve formě svých shora zmíněných pevných nebo kapalných přípravků a rovněž také v zapouzdřeném stavu. Rovněž tak může být výhodné používat účinné látky ve formě takových přípravků, které umožňují zpomalené odevzdávání účinné látky.

Aplikace účinných látek se provádí výhodně společně s krmivem nebo/a s pitnou vodou.

Ke krmivům počítáme jednotná krmiva rostlinného původu, jako seno, řepu, obilí, vedlejší produkty z obilí, jednotná krmiva živočišného původu, jako maso, tuky mléčné produkty, kostní moučku, rybí produkty, dále jednotné krmné prostředky, jako vitamíny, bílkoviny, aminokyseliny, jako například DL-methionin, soli, jako vápenec a kuchyňskou sůl. Ke krmivům počítáno rovněž doplňková krmiva, hotová krmiva a krmivové směsi. Ty obsahují jednotná krmiva ve složení, které zajišťuje vyváženou výživu pokud jde o obsah energetických složek a bílkovin jakož i o obsah vitamínů, minerálních solí a stopových prvků.

Koncentrace účinných látek v krmivu činí obvykle asi 0,01 až 500 ppm, výhodně 0,1 až 50 ppm.

Účinné látky se mohou ke krmivu přidávat jako takové nebo ve formě premixů nebo ve formě krmivových koncentrátů.

Premixy a krmivové koncentráty jsou představovány směsmi účinné látky s vhodnou nosnou látkou. K nosným látkám počítáme jednotná krmiva nebo směsi těchto jednotných krmiv.

Tyto přípravky mohou kromě toho obsahovat další pomocné látky, jako například látky, které regulují tekutost a mísitelnost, jako jsou například kyseliny křemičité, benzonity, ligninsulfonáty. Kromě toho se mohou k takovýmto přípravkům přidávat antioxidační prostředky, jako například BHT nebo konzervační prostředky, jako sorbová kyselina nebo kalciumpropionát.

Koncentráty určené k aplikaci prostřednictvím pitné vody musí mít takové složení, aby při smísení s pitnou vodou vznikl čirý roztok nebo homogenní suspenze.

Jako nosné látky jsou tudíž vhodné látky rozpustné ve vodě (přísady do krmiv), jako cukry nebo soli (například citráty, fosfáty, kuchyňská sůl, uhličitán sodný).

Tyto přípravky mohou rovněž obsahovat antioxidační prostředky a konzervační prostředky.

Účinné látky mohou být v přípravcích přítomny samostatně nebo ve směsi s dalšími účinnými látkami, minerálními solemi, stopovými prvky, vitamíny, bílkovinami, barvivy, tuky nebo chuťovými přísadami.

Účinné látky jsou účinné proti pathogenním mikroorganismům v humánní a veterinární medicíně.

K těmto mikroorganismům počítáme:

1. Spirochaetaceae (například *Treponema*, *Leptospira*, *Borrelia*)
2. Spirillaceae
3. Micrococcaceae (například stafylokoky giotypu A-F, *Staphylococcus hyicus*)
4. Streptococcaceae (například *Streptococcus uberis*, *Streptococcus equi*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus dysgalactiae*, streptokoky Lancefield typu A-N)
5. Pseudomonaceae (například *Pseudomonas malei*, *Pseudomonas cepacia*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas maltophilia*), *Brucella*, jako *Brucella abortus*, *Brucella melitensis*, *Brucella suis*, *Bordetella*, jako *Bordetella bronchiseptica*, *Moraxella*, *Acinetobacter*),
6. Enterobacteriaceae (například *Salmonella* typů B-E, *Shigella*, *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Citrobacter*, *Edwardsiella*, *Haemophilus*, *Providencia*, *Yersinia*),
7. Vibrionaceae (například *Vibrio*, jako *Vibrio cholerae*), *Pasteurella*, jako *Pasteurella multocida*, *Aeromonas*, *Actinobacillus*, *Streptobacillus*),
8. Bacteroidaceae (například *Bacteroides*, *Fusobacterium*),
9. Erysiphylotrix, *Listeria*, jako *Listeria monocytogenes*,
10. Bacillaceae (například *Bacillus*, *Clostridium* typů A-D, jako *Clostridium perfringens*), *Lactobacillaceae*, jakož i anaerobní koky, jako *Peptostreptococcus* a *Peptococcus*,
11. Koryneformní bakterie (například *Corynebacterium pyogenes*),
12. Mycobacteriaceae (například *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium tuberculosis*),
13. Actinomycetes (například *Actinomyces bovis*, *Actinomyces israelii*),
14. Nocardiaceae (například *Nocardia farcinosa*, *Nocardia asteroides*),
15. Rickettsiaceae (například *Coxiella*, *Rickettsia*),
16. Bartonellaceae (například *Bartonella*),
17. Chlamydiaceae (například *Chlamydia psittaci*),
18. Mycoplasmataceae (například *Mycoplasma mycoides*, *Mycoplasma agalactiae*, *Mycoplasma gallisepticum*).

Mikroorganismy v humánní a veterinární medicíně mohou vyvolávat jakožto monoinfekční nebo polyinfekční původci chorob choroby v následujících orgánech:

plíce a tracheální prostor, trávicí (zažívací) systém, jako žaludek a střeva, prsa a vemen, pohlavní ústrojí, jako děloha, měkké části, jako kůže, svaly, nehty, drápy, kopyta, paznehty, aktivní a pasivní pohybový aparát, jako kosti, svaly, šlachy, klouby, urogenitální systém, jako ledviny, močový, močová trubice, nervový systém, sluchový aparát, oči.

Jak již bylo uvedeno, používají se účinné látky k potírání bakteriálních onemocnění lidí a zvířat.

K těmto zvířatům počítáme:

Savce, jako například hovězí dobytek, koně, prasata, ovce, kozy, psy, kočky, velbloudy, srstnaté zvířata, jako norky, činčily, zoologická zvířata a laboratorní zvířata, jako například myši a krysy;

ptáky, jako husy, slepice, krocany, kachny, holuby, zoologické ptáky, laboratorní ptáky, jako například papoušky a andulky;

ryby, jako například kapry, pstruhy, lososy, líny, úhoře, dále okrasné ryby a akvariijní ryby;

plazy, jako například krokodýly a hady.

K bakteriálním onemocněním zvířat počítáme choroby, jako jsou například dysenterie prasat; spirochetos drůbeže; leptospiroza hovězího dobytka, prasat, koní a psů; Campylobacter-enteritida u hovězího dobytka, potrat (Campylobacter) u ovcí a prasat; hepatitida (Campylobacter) drůbeže; infekce kůže; pyodermie u psů; otitis externa; mastitida hovězího dobytka, ovcí a koz; streptokoková mastitida; streptokokové infekce koní, u prasat a dalších druhů zvířat; pneumokokové infekce telat a u dalších druhů zvířat; vozňivka; konjunktivitida; enteritidy; pneumonie; brucelosa hovězího dobytka, ovcí, prasat; Rhinitis atrophicans prasat; salmonelosa hovězího dobytka, koní, ovcí, kuřat a dalších druhů zvířat; septikémie; infekce způsobované Escherichia coli u selat; syndrom MMA (metritida-mastitida-agalactie); infekce vyvolávané mikroorganismy Klebsiella; pseudotuberkulosa; infekční pleuropneumonie; primární pasteurelosy; ochrnutí hřibát; nekrobacilosa u hovězího dobytka a domácích zvířat; leptospiroza; červenka vepřů a dalších druhů zvířat; listeriosa; slezinná sněť; klostridiosis; infekce tetanu; botulismus; infekce způsobené Corynebacterium pyogenes; tuberkulosa hovězího dobytka, prasat, drůbeže a dalších druhů zvířat; paratuberkulosa přežvýkavců; nokardiosa; Q-horečka; ornitosa a psitakosa; encefalomyelitida; myklasmosa hovězího dobytka a dalších zvířat, enzootický pneumonie prasat.

Příklady provedení:

P ř í k l a d 1

Sůl A:

(n v obecném vzorci I znamená číslo 1)

Suspenze 62,1 g (0,173 mol) 1-cyklopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(4-etyl-1-piperazinyl)-chinolin-3-karboxylové kyseliny a 67,3 g (0,173 mol) embonové kyseliny (pamoová kyselina, 4,4'-metylen-bis-(3-hydroxy)-2-naftoová kyselina, Fluka č. 45 150) v 80 ml glykolmonometylétheru se vaří 30 minut pod zpětným chladičem. Sraženina se za studena dofiltruje, promyje se etanolem a vysuší se za sníženého tlaku při teplotě 120 °C až do konstantní hmotnosti. Získá se 127,6 g (98,6 % teorie) soli A o teplotě rozkladu 232 až 235 °C.

P ř í k l a d 2

Sůl B:

(n ve sloučenině obecného vzorce I znamená číslo 2)

Suspenze 71,8 g (0,2 mol) 1-cyklopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(4-etyl-1-piperazinyl)-chinolin-3-karboxylové kyseliny (1) a 40 g (0,103 mol) embonové kyseliny (2) v 500 ml glykolmonometylétheru se vaří 1 hodinu pod zpětným chladičem.

Sraženina se za studena odfiltruje, promyje se etanolem a vysuší se za sníženého tlaku při teplotě 120 °C až do konstantní hmotnosti. získá se 107,2 g (96,9 % teorie) soli B o teplotě rozkladu 226 až 228 °C.

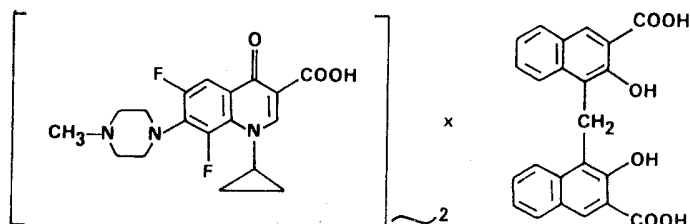
Analýza pro $C_{16}H_{60}F_2N_6O_{12}$ (molekulová hmotnost = 1 106)

vypočteno 66,16 % C, 5,42 % H, 7,59 % N, 3,43 % F;

nalezeno 66,0 % C, 5,6 % H, 7,5 % N, 4,4 % F;

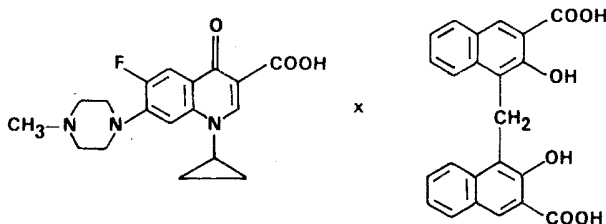
Analogickým postupem jako je popsán ve shora uvedených příkladech se rovněž vyrobí sloučeniny uvedené v následujících příkladech 3 až 7.

P ř í k l a d B



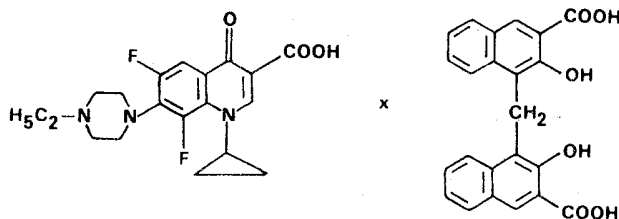
Teplota tání 262 °C (rozklad).

P ř í k l a d 4



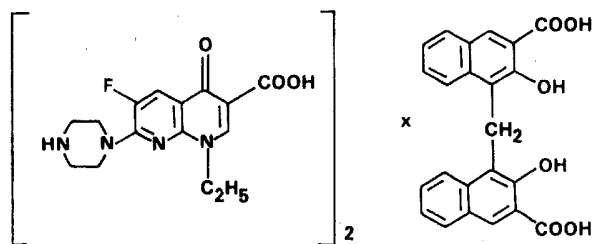
Teplota tání 225 °C (rozklad)

P ř í k l a d 5



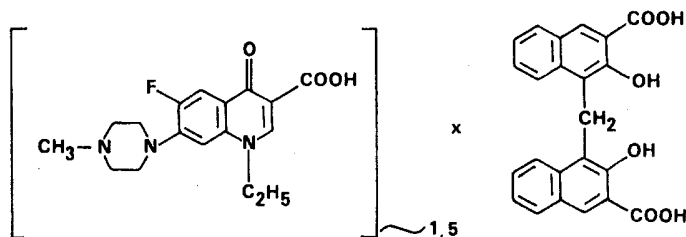
Teplota tání 268 °C (rozklad).

P ř í k l a d 6



Teplota tání 242 °C (rozklad).

P ř í k l a d 7



Teplota tání 207 °C (rozklad).

Analogicky podle shora uvedených předpisů se připraví následující soli 1-cyklopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(4-etyl-1-piperazinyl)chinolinkarboxylové kyseliny:

Soli s bázemi: (NaOH; KOH; Ca(OH)₂);

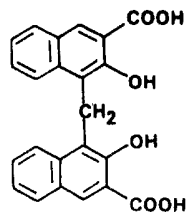
Soli s kyselinami: (HCl; HBr; HNO₃; CH₃SO₃H; CH₃COOH).

Všechny tyto soli vykazují při prováděných chuťových zkouškách výrazně hořkou chuť.

Naproti tomuto zjištění jsou soli připravené podle příkladů 1 až 7 absolutně bez vlastní chuti.

P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

Způsob výroby embonátů chinolonkarboxylových kyselin a jejich derivátů obecného vzorce I

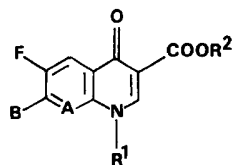


x Y_n (I),

ve kterém

n znamená číslo 1 nebo 2, a

Y znamená skupinu obecného vzorce II



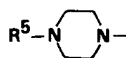
kde

A znamená atom dusíku =N- nebo skupinu $\begin{smallmatrix} \text{=C-} \\ | \\ \text{R}^4 \end{smallmatrix}$,

ve které

R⁴ znamená atom vodíku nebo atom fluoru,

B znamená skupinu obecného vzorce

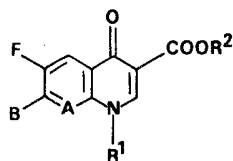


příčemž

R⁵ znamená atom vodíku, metylovou skupinu nebo etylovou skupinu,

R¹ znamená alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku nebo cyklopropylovou skupinu,

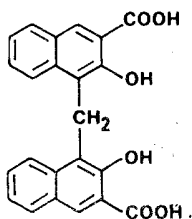
R² znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, vyznačující se tím, že se na chinolonkarboxylové kyseliny a jejich deriváty obecného vzorce II



(II),

ve kterém

A, B, R¹ a R² mají shora uvedený význam, působí embonovou kyselinou vzorce IV



(IV)