

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

⑫

N° 80 18279

⑤④ Procédé de préparation de dérivés d'acide quinoléinecarboxylique et nouveaux produits ainsi obtenus, à activité antibactérienne.

⑤① Classification internationale (Int. Cl.³). C 07 D 401/04; A 61 K 31/495.

②② Date de dépôt..... 21 août 1980.

③③ ③② ③① Priorité revendiquée : Japon, 22 août 1979, n° 106776/1979.

④① Date de la mise à la disposition du public de la demande..... B.O.P.I. — « Listes » n° 9 du 27-2-1981.

⑦① Déposant : Société dite : KYORIN SEIYAKU KK, résidant au Japon.

⑦② Invention de : Tsutomu Irikura, Hiroshi Koga et Satoshi Murayama.

⑦③ Titulaire : *Idem* ⑦①

⑦④ Mandataire : Novapat, Cabinet Chereau,
107, bd Pereire, 75017 Paris.

1.

La présente invention se rapporte à de nouveaux dérivés utiles d'acide quinoléinecarboxylique ayant des activités antibactériennes puissantes. Des agents antibactériens, tels que l'acide nalidixique, l'acide piromidique et l'acide pipémidique se sont révélés fortement efficaces dans la thérapie des infections dues aux bactéries gram-négatives, mais ces agents présentent le sérieux inconvénient de n'avoir que des activités faibles contre la plupart des bactéries gram-positives et contre le *Pseudomonas aeruginosa*.

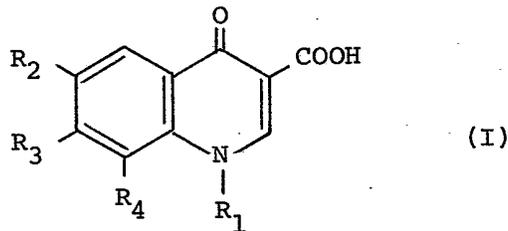
Les composés de la présente invention sont particulièrement utiles du fait qu'ils possèdent une activité antibactérienne puissante à la fois contre les bactéries gram-positives et gram-négatives, comprenant le *Pseudomonas aeruginosa*.

La demanderesse a indiqué préalablement (98ème réunion annuelle de la Société Pharmaceutique du Japon, avril 1978, Abstract p. 233; Japan Kokai Sho 53-65887, Sho 53-141286) que les acides 1-éthyl, 1-vinyl ou 1-(2-fluoroéthyl)-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-pipérazinyl ou 4-substitué-1-pipérazinyl)quinoléine-3-carboxyliques, ayant du fluor ou du chlore en position 6 ou 8, ont une activité antibactérienne puissante à la fois contre les bactéries gram-positives et gram-négatives comprenant le *Pseudomonas aeruginosa*. Par suite d'études continues sur les relations structure-activité pour les composés apparentés, la demanderesse a trouvé

2.

que les acides 1,4-dihydro-4-oxoquinoléine-3-carboxyliques 1,6,7,8-tétrastitués ayant du fluor ou chlore en position 6, un substituant autre que l'hydrogène en position 7, et en position 8 du fluor, du chlore, du brome, le groupe méthyle, ou un autre groupe alkyle, qui peuvent former ensemble un noyau pentagonal ou hexagonal avec le substituant en position 1, ont des activités antibactériennes plus puissantes contre les bactéries gram-négatives que les composés indiqués ci-dessus.

Les nouveaux composés de la présente invention sont des dérivés d'acide quinoléinecarboxylique ayant la formule :



où R_1 est un groupe alkyle inférieur, R_2 est un halogène, de préférence le fluor ou le chlore; R_3 est le groupe pipérazinyle ou un groupe N-alkyl (inférieur) pipérazinyle et R_4 est un halogène, de préférence le fluor, le chlore ou le brome, un groupe alkyle inférieur, de préférence, le groupe méthyle, ou R_1 et R_4 représentent des groupes alkylènes et tous deux peuvent ensemble compléter un noyau hexagonal, ainsi que les hydrates ou les sels pharmaceutiquement acceptables de ces produits.

Les composés préférés de (I) en tant qu'agents antibactériens sont les suivants :

l'acide 1-éthyl-6,8-difluoro-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-pipérazinyl)quinoléine-3-carboxylique,

l'acide 1-éthyl-6,8-difluoro-1,4-dihydro-4-oxo-7-(4-méthyl-1-pipérazinyl)quinoléine-3-carboxylique,

l'acide 9-fluoro-6,7-dihydro-5-méthyl-1-oxo-8-(1-pipérazinyl)-1H,5H-benzo[*ij*]quinolizine-2-carboxylique,

l'acide 9-fluoro-6,7-dihydro-5-méthyl-1-oxo-8-(4-méthyl-1-pipérazinyl)-1H,5H-benzo[*ij*]quinolizine-2-carboxy-

3.

lique,

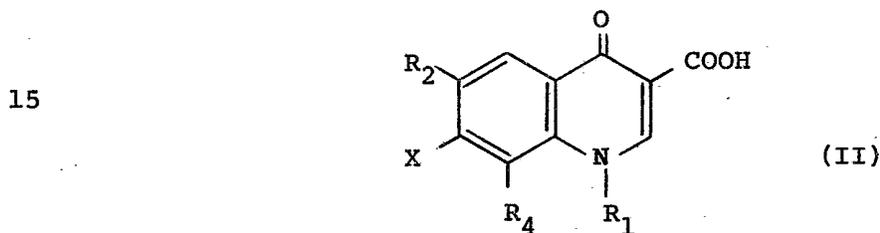
l'acide 8-chloro-1-éthyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-pipérazinyl)quinoléine-3-carboxylique,

l'acide 8-chloro-1-éthyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-7-(4-méthyl-1-pipérazinyl)quinoléine-3-carboxylique, ainsi que les hydrates et les sels pharmaceutiquement acceptables de ces composés.

Les composés de la présente invention sont préparés par les procédés A et B.

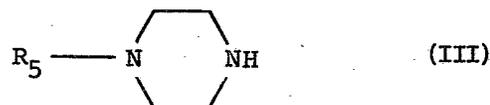
10 Procédé A :

Le composé (I) est préparé par la réaction d'un composé ayant la formule (II) :



où R₁, R₂ et R₄ sont tels qu'indiqués ci-dessus et X est un halogène, avec un composé ayant la formule (III)

20



25 où R₅ est l'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur, dans un solvant inerte tel que, par exemple, de l'eau, des alcools, la pyridine, la picoline, la N,N-diméthylformamide, le diméthylsulfoxyde, ou analogues, ou en l'absence d'un solvant, à une température dans l'intervalle de 60°C à 180°C.

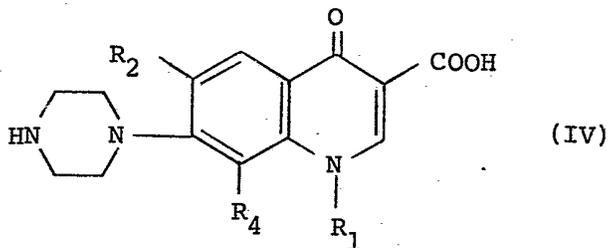
30 On préfère réaliser la réaction en présence d'une base, telle qu'un agent d'enlèvement d'acide halogénhydrique, tel qu'un hydroxyde alcalin, un carbonate alcalin ou des amines.

Procédé B :

Les composés ayant la formule (I) sont obtenus par la réaction d'un composé de formule (IV)

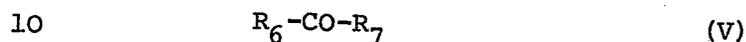
35

4.



5

où R_1 , R_2 et R_4 sont tels que mentionnés ci-dessus, avec un composé de formule (V)



où R_6 et R_7 représentent l'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur, en présence d'un réducteur tel que, par exemple, l'acide formique, le borohydrure de sodium, un agent catalytique d'hydrogénation, ou analogues. Des exemples du solvant
15 utilisé dans la réaction sont l'eau, des alcools, des éthers, un solvant neutre dipolaire ou analogues.

Les exemples suivants servent à illustrer la présente invention.

EXEMPLE 1

20 Acide 1-éthyl-1,4-dihydro-4-oxo-6,7,8-trifluoroquinoléine-3-carboxylique

Un mélange de 3-éthoxycarbonyl-4-hydroxy-6,7,8-trifluoroquinoléine (3,0 g), de carbonate de potassium anhydre (7,6 g) d'iodure d'éthyle (8,8 ml) et de N,N-diméthylformamide (DMF) (100 ml) a été chauffé avec agitation à 90-100°C
25 pendant 10 heures. Le mélange réactionnel a été évaporé à sec, de l'eau ajoutée, le solide résultant a été rassemblé, lavé avec de l'eau et séché. Le solide a été dissous dans du dichlorométhane, filtré et évaporé. Dans le résidu, on a ajouté de l'acide chlorhydrique à 18 % (50 ml) et de l'éthanol
30 (25 ml) et le mélange a été chauffé au reflux pendant 2 heures et demie. Après refroidissement, le précipité a été séparé par filtration, lavé avec de l'eau et séché. Le solide a été recristallisé dans un mélange de DMF et d'éthanol pour donner 2,1
35 g d'acide 1-éthyl-1,4-dihydro-4-oxo-6,7,8-trifluoroquinoléine-3-carboxylique sous forme d'aiguilles incolores.
p.f.: 259 - 261°C.

5.

	C	H	N
Analyse calculée pour $C_{12}H_8O_3NF_3$: 53,15	2,97	5,16
Trouvé	: 53,30	2,88	5,24

La matière de départ, la 3-éthoxycarbonyl-4-hydroxy-
5 6,7,8-trifluoroquinoléine, a été fournie par le procédé sui-
vant.

Un mélange de 2,3,4-trifluoroaniline (4,9 g) et
d'ester diéthylique d'acide éthoxyméthylènemalonique (7,2 g)
a été chauffé à 120 - 140°C pendant 1 heure. Après refroidis-
10 sement, on a ajouté dans le mélange de l'éther diphénylique
(50 ml), et le mélange a été chauffé avec reflux pendant 30
minutes. Après refroidissement, dans le mélange on a ajouté
du benzène, le précipité a été filtré, lavé avec du benzène,
séché et recristallisé dans la DMF pour donner 5,7 g de 3-
15 éthoxycarbonyl-4-hydroxy-6,7,8-trifluoroquinoléine sous forme
de poudre incolore. p.f. : 280-283°C (décomposition).

	C	H	N
Analyse calculée pour $C_{12}H_8O_3NF_3$: 53,15	2,97	5,16
Trouvé	: 52,83	2,84	5,10

20

EXEMPLE 2

Chlorhydrate d'acide 1-éthyl-6,8-difluoro-1,4-di-
hydro-4-oxo-7-(1-pipérazinyl)quinoléine-3-carboxylique

Un mélange d'acide 1-éthyl-1,4-dihydro-4-oxo-6,7,8-
trifluoroquinoléine-3-carboxylique (1,35 g), de pipérazine
25 (2,2 g) et de pyridine (10 ml) a été chauffé au reflux pen-
dant 6 heures. Le mélange réactionnel a été évaporé à sec.
Dans le résidu, on a ajouté de l'acide chlorhydrique dilué afin
que le résidu soit réglé à un pH inférieur à 1 et le précipité a
été filtré. Le solide a été recristallisé dans l'eau pour don-
30 ner 1,45 g de chlorhydrate d'acide 1-éthyl-6,8-difluoro-1,4-
dihydro-4-oxo-7-(1-pipérazinyl)quinoléine-3-carboxylique sous
forme de cristaux incolores. p.f. > 300°C.

	C	H	N
Analyse calculée pour $C_{16}H_{17}O_3N_3F_2 \cdot HCl$: 51,41	4,85	11,24
Trouvé	: 51,07	4,79	11,18

35

6.

EXEMPLE 3

Acide 1-éthyl-6,8-difluoro-1,4-dihydro-4-oxo-7-(4-méthyl-1-pipérazinyl)quinoléine-3-carboxylique

5 Du chlorhydrate d'acide 1-éthyl-6,8-difluoro-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-pipérazinyl)quinoléine-3-carboxylique (0,75 g), du formiate de sodium (0,27 g), de l'acide formique à 87 % (4 ml) et une solution de formaldéhyde à 37 % (4 ml) ont été mélangés et chauffés au reflux pendant 5 heures. Le mélange réactionnel a été évaporé. Dans le résidu, 10 on a ajouté de l'eau (10 ml); la solution a été réglée à un pH de 7 par addition de solution de soude à 10 % et extraite avec du dichlorométhane. La couche organique a été lavée avec de l'eau, séchée sur du sulfate de sodium anhydre et évaporée. Le résidu a été recristallisé dans un mélange de DMF 15 et d'éthanol pour donner 0,45 g d'acide 1-éthyl-6,8-difluoro-1,4-dihydro-4-oxo-7-(4-méthyl-1-pipérazinyl)quinoléine-3-carboxylique sous forme de cristaux incolores; p.f. 245 - 246°C.

	C	H	N
20 Analyse calculée pour $C_{17}H_{19}O_3N_3F_2$:	58,11	5,45	11,96
Trouvé :	57,97	5,48	12,02

EXEMPLE 4

Acide 8,9-difluoro-6,7-dihydro-5-méthyl-1-oxo-1H, 5H-benzo[*ij*]quinolizine-2-carboxylique

25 Un mélange de 5,6-difluoro-2-méthyl-1,2,3,4-tétrahydroquinoléine (5,0 g) et d'ester diéthylique d'acide éthoxyméthylènemalonique (5,9 g) a été chauffé à 120-130°C pendant 5 heures. Après refroidissement, de l'acide polyphosphorique (40 g) a été ajouté au mélange avec agitation à 120-130°C 30 pendant 20 minutes. Après refroidissement, dans le mélange on a ajouté de l'eau (80 ml) et de l'acide chlorhydrique concentré (30 ml) et on a chauffé au reflux pendant 3 heures. Le mélange réactionnel a été refroidi et dilué avec de l'eau. Le précipité a été filtré, lavé avec de l'eau et séché. Le solide a été recristallisé dans un mélange de DMF et d'éthanol 35 pour donner 4,5 g d'acide 8,9-difluoro-6,7-dihydro-5-méthyl-1-oxo-1H,5H-benzo[*ij*]quinolizine-2-carboxylique sous forme

d'aiguilles incolores; p.f.: 287 - 288°C.

	C	H	N
Analyse calculée pour $C_{14}H_{11}O_3NF_2$: 60,22	3,97	5,02
Trouvé	: 60,38	3,84	4,94

5 La matière de départ du procédé indiqué ci-dessus, la 5,6-difluoro-2-méthyl-1,2,3,4-tétrahydroquinoléine, a été obtenue par le procédé suivant.

10 Dans un mélange agité de 1-bromo-3,4-difluorobenzène (17 g) et d'acide sulfurique concentré (30 ml), on a ajouté goutte à goutte de l'acide nitrique à 90 % (11,2 g) à 20-30°C et on a agité à 50-60°C pendant 2 heures. Le mélange a été déversé sur de la glace, extrait avec du benzène, lavé avec de l'eau, séché sur du sulfate de sodium anhydre et évaporé pour donner 32,7 g de 2-bromo-4,5-difluoro-1-nitro-
15 benzène sous forme d'huile jaune.

Du 2-bromo-4,5-difluoro-1-nitrobenzène (32,7 g) a été ajouté à un mélange agité de poudre de fer (69 g), d'acide chlorhydrique concentré (6,8 ml) et d'eau (500 ml) à 80-90°C et on a agité à 85-90°C pendant 2 heures. Après refroidissement, le mélange a été rendu basique avec du carbonate
20 de potassium, extrait avec du benzène, lavé avec de l'eau, séché sur le sulfate de sodium anhydre et évaporé. L'huile résiduelle a été distillée pour donner 19,5 g de 2-bromo-4,5-difluoroaniline sous forme d'huile; p.e. : 120-125°C (27 mm Hg).

25 Dans un mélange agité de 2-bromo-4,5-difluoroaniline (19,5 g) et d'acide polyphosphorique (100 g), on a ajouté de l'ester éthylique d'acide acétoacétique (13 g) et on a agité à 140°C pendant deux heures. Le mélange a été refroidi et neutralisé avec une solution de soude à 10 %. Le précipité a été filtré, lavé avec de l'eau et séché. Le solide a été
30 recristallisé dans la DMF pour fournir 11,3 g de 8-bromo-5,6-difluoro-4-hydroxy-2-méthylquinoléine sous forme d'aiguilles incolores, p.f. : 278 - 279°C.

35 Un mélange de 8-bromo-5,6-difluoro-4-hydroxy-2-méthylquinoléine (11,3 g) et d'oxychlorure de phosphore (100 ml) a été chauffé au reflux pendant 5 heures. L'excès d'oxychlorure de phosphore a été évaporé et le résidu a été neutra-

lisé avec une solution aqueuse de carbonate de potassium avec refroidissement par de la glace. Le précipité a été extrait avec du dichlorométhane, lavé avec de l'eau, séché sur du sulfate de sodium anhydre et évaporé. Le résidu a été
 5 recristallisé dans l'éthanol pour donner 9,3 g de 8-bromo-4-chloro-5,6-difluoro-2-méthylquinoléine sous forme d'aiguilles incolores; p.f. : 140 - 142°C.

Un mélange de 8-bromo-4-chloro-5,6-difluoro-2-méthylquinoléine (9,3 g), d'acétate de sodium (5,2 g), d'acide
 10 acétique (100 ml) et de palladium à 10 % sur du charbon (3,0 g) a été hydrogéné à la température ambiante jusqu'à ce que l'absorption d'hydrogène cesse. Le mélange a été filtré, concentré et rendu basique avec une solution aqueuse de carbonate de potassium. Le mélange a été extrait avec du dichloro-
 15 méthane, lavé avec de l'eau, séché sur du sulfate de sodium anhydre et évaporé pour donner 5,3 g de 5,6-difluoro-2-méthylquinoléine.

Un mélange de 5,6-difluoro-2-méthylquinoléine (5,3 g), de bioxyde de platine (0,3 g) et de méthanol (150
 20 ml) a été hydrogéné à la température ambiante sous une pression de 40 atmosphères jusqu'à ce que l'absorption d'hydrogène cesse. Le mélange a été filtré et concentré pour donner 5,0 g de 5,6-difluoro-1,2,3,4-tétrahydro-2-méthylquinoléine.

EXEMPLE 5

25 Chlorhydrate d'acide 9-fluoro-6,7-dihydro-5-méthyl-1-oxo-8-(1-pipérazinyl)-1H,5H-benzo[*ij*]quinolizine-2-carboxylique

Un mélange de 8,9-difluoro-6,7-dihydro-5-méthyl-1-oxo-1H,5H-benzo[*ij*]quinolizine-2-carboxylique (1,4 g), de
 30 pipérazine (2,2 g) et de β -picoline (5 ml) a été chauffé au reflux pendant 7 heures et demie. Le mélange a été évaporé à sec et acidifié avec de l'acide chlorhydrique. Le précipité résultant a été filtré et recristallisé dans un mélange
 35 d'eau et d'éthanol pour donner 1,0 g de chlorhydrate d'acide 9-fluoro-6,7-dihydro-5-méthyl-1-oxo-8-(1-pipérazinyl)-1H,5H-benzo[*ij*]quinolizine-2-carboxylique sous forme de cristaux incolores. p.f. : > 300°C.

9.

Analyse calculée pour $C_{18}H_{20}O_3N_3F.HCl.1,75 H_2O$			
	C	H	N
	: 52,30	5,97	10,17
Trouvé	: 52,25	5,64	10,43

5

EXEMPLE 6

Acide 9-fluoro-6,7-dihydro-5-méthyl-1-oxo-8-(4-méthyl-1-pipérazinyl)-1H,5H-benzo[*ij*]quinolizine-2-carboxylique

Un mélange d'acide 9-fluoro-6,7-dihydro-5-méthyl-1-oxo-8-(1-pipérazinyl)-1H,5H-benzo[*ij*]quinolizine-2-carboxylique (0,9 g), de formiate de sodium (0,64 g), d'acide formique à 87 % (5 ml) et de solution de formaldéhyde à 37 % (5 ml) a été chauffé au reflux pendant 5 heures. Le mélange a été évaporé à sec et on y a ajouté une solution aqueuse de soude; la solution basique a été neutralisée avec de l'acide acétique et extraite avec du dichlorométhane. La couche organique a été lavée avec de l'eau, séchée sur du sulfate de sodium anhydre et évaporée. Le solide résiduel a été recristallisé dans un mélange de DMF et d'éthanol pour donner 0,70 g d'acide 9-fluoro-6,7-dihydro-5-méthyl-1-oxo-8-(4-méthyl-1-pipérazinyl)-1H,5H-benzo[*ij*]quinolizine-2-carboxylique sous forme d'aiguilles incolores; p.f.: 261 - 263°C.

25

	C	H	N
Analyse calculée pour $C_{19}H_{22}O_3N_3F$: 63,50	6,17	11,69
Trouvé	: 63,45	6,20	11,65

EXEMPLE 7

Acide 8-chloro-1-éthyl-6,7-difluoro-1,4-dihydro-4-oxoquinoléine-3-carboxylique

De l'ester éthylique d'acide 8-chloro-6,7-difluoro-1,4-dihydro-4-oxoquinoléine-3-carboxylique (12,0 g), du carbonate de potassium anhydre (29 g), de l'iodure d'éthyle (33,6 ml) et de la DMF (300 ml) ont été mélangés et agités à 90-100°C pendant 12 heures. Dans le mélange, on a ajouté du carbonate de potassium anhydre (14,5 g) et de l'iodure d'éthyle (16,8 ml) et le mélange a été chauffé avec agitation à 90-100°C pendant 9 heures et demie. Le mélange a été concentré à sec, de l'eau ajoutée, on a extrait au dichloro-

méthane et on a évaporé. Dans le résidu, on a ajouté de l'acide chlorhydrique à 18 % (100 ml) et on a chauffé au reflux pendant 4 heures. Dans la solution aqueuse, on a ajouté de l'eau (200 ml) et on a extrait au dichlorométhane. La couche de dichlorométhane a été lavée avec de l'eau et évaporée. Le résidu a été recristallisé dans un mélange de DMF et d'éthanol pour donner 5,7 g d'acide 8-chloro-1-éthyl-6,7-difluoro-1,4-dihydro-4-oxoquinoléine-3-carboxylique sous forme d'aiguilles incolores; p.f. : 215-217°C.

		C	H	N
10	Analyse calculée pour $C_{12}H_8O_3NF_2Cl$:	50,11	2,80	4,87
	Trouvé :	50,40	2,72	4,93

La matière de départ, l'ester éthylique d'acide 8-chloro-6,7-difluoro-1,4-dihydro-4-oxoquinoléine-3-carboxylique, a été obtenue par le procédé suivant.

De la 2-chloro-3,4-difluoroaniline (9,6 g) et de l'ester diéthylique d'acide éthoxyméthylènemalonique (12,8 g) ont été mélangés et chauffés à 120-130°C pendant 2 heures. Après refroidissement, de l'éther diphénylique (100 ml) a été ajouté au mélange et chauffé au reflux pendant 30 minutes. Le mélange réactionnel a été refroidi et du benzène (100 ml) a été ajouté. Le précipité a été rassemblé, lavé avec du benzène et séché. Le solide a été recristallisé dans la DMF pour donner 13,3 g d'éther éthylique d'acide 8-chloro-6,7-difluoro-1,4-dihydro-4-oxoquinoléine-3-carboxylique sous forme de poudre incolore : p.f. : 292-293°C (décomposition).

EXEMPLE 8

Chlorhydrate d'acide 8-chloro-1-éthyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-pipérazinyl)quinoléine-3-carboxylique

Un mélange d'acide 8-chloro-1-éthyl-6,7-difluoro-1,4-dihydro-4-oxoquinoléine-3-carboxylique (0,65 g), de pipérazine (1,0 g) et de pyridine (5 ml) a été chauffé au reflux pendant 30 minutes. Le mélange réactionnel a été évaporé et acidifié avec de l'acide chlorhydrique. Le précipité a été rassemblé et recristallisé dans un mélange d'eau et d'éthanol pour donner 0,60 g de chlorhydrate d'acide 8-chloro-1-éthyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-pipérazinyl)quinoléine-3-carboxylique sous forme de poudre incolore, p.f. : > 300°C.

11.

Analyse calculée pour $C_{16}H_{17}O_3N_3F.HCl.\frac{1}{4}C_2H_5OH$			
	C	H	N
	: 49,33	4,89	10,46
Trouvé	: 49,30	4,59	10,25

5

EXEMPLE 9

Acide 8-chloro-1-éthyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-7-(4-méthyl-1-pipérazinyl)quinoléine-3-carboxylique

Du chlorhydrate d'acide 8-chloro-1-méthyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-pipérazinyl)quinoléine-3-carboxylique
 10 (0,25 g), du formiate de sodium (0,5 g), de l'acide formique à 87 % (5 ml) et une solution de formaldéhyde à 37 % (5 ml) ont été mélangés et chauffés au reflux pendant 6 heures et demie. La solution a été évaporée et rendue basique avec une solution aqueuse de soude. La solution basique a été
 15 neutralisée avec de l'acide acétique, extraite avec du dichlorométhane et évaporée. Le résidu a été recristallisé dans l'éthanol pour donner 0,21 g d'acide 8-chloro-1-éthyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-7-(4-méthyl-1-pipérazinyl)quinoléine-3-carboxylique sous forme de poudre incolore; p.f. : 213 -
 20 216°C.

Analyse calculée pour $C_{17}H_{19}O_3N_3FCl.\frac{1}{4}H_2O$			
	C	H	N
	: 54,84	5,28	11,29
Trouvé	: 54,98	5,20	11,14

25 Expérience 1 - Activité antibactérienne (in vitro)

Les activités antibactériennes des composés de la présente invention ont été évaluées par le procédé standard de développement en stries avec dilution d'agar-agar, vis-à-vis de bactéries gram-positives et gram-négatives [Chemothérapie, 22, 1126 (1974)]. Le résultat a été indiqué dans le tableau I avec certains des agents connus. Les composés des
 30 exemples 2, 3, 5, 6, 8 et 9 étaient plus actifs que l'acide nalidixique et que l'acide pipémidique contre les bactéries gram-positives et gram-négatives.

35 Expérience 2 - Activité antibactérienne (in vivo)

L'activité antibactérienne in vivo des composés des exemples 2, 3 et 6 a été déterminée dans des infections de

l'organisme, et les résultats ont été présentés dans le tableau II, par comparaison avec ceux du produit AM-715, de l'acide nalidixique (NA), de l'acide pipémidique (PPA) et de la miloxacine (MLX). Des infections de l'organisme ont été produites par inoculation de souris mâles (pesant 20 ± 2 g) par voie intrapéritonéale avec les souches expérimentales suivantes mises en suspension dans 0,5 ml d'infusion de cerveau-coeur contenant 5 % de mucine : *Pseudomonas aeruginosa* GN11187, $3,3 \times 10^5$ cellules, *Serratia marcescens* GN7577 , $2,2 \times 10^5$ cellules, et *Staphylococcus aureus* Smith, $3,0 \times 10^5$ cellules. Les produits pharmaceutiques ont été administrés par voie orale aux souris deux fois par jour, immédiatement après et 4 heures après l'infection, et l'effet thérapeutique des produits pharmaceutiques a été jugé d'après le taux de survie. Une comparaison de l'activité antibactérienne in vivo a été faite sur la base de la dose moyenne efficace (DE_{50}) calculée par l'analyse dite probit. Les activités antibactériennes in vivo des composés des exemples 2, 3 et 6 étaient clairement plus efficaces que celles des produits AM-715, NA, PPA et de la miloxacine contre les infections de l'organisme des souris avec chaque bactérie.

TABLEAU I
Activité antibactérienne

Organismes	Concentration d'inhibition minima (µg/ml)									
	Ex.2	Ex.3	Ex.5	Ex.6	Ex.8	Ex.9	NA	PPA		
Bacillus subtilis PCI219	0,10	0,20	0,10	0,10	0,20	0,20	6,25	6,25		
Staphylococcus aureus 209P	0,39	0,39	0,78	0,20	0,78	0,78	100	25		
S. aureus ATCC14775	1,56	0,78	3,13	0,39	1,56	1,56	>100	100		
Escherichia coli NIHJ	0,05	0,05	0,025	0,10	0,05	0,05	3,13	1,56		
E. coli ATCC10536	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	3,13	1,56		
Proteus vulgaris 3167	0,025	0,05	0,025	0,05	0,05	0,05	3,13	3,13		
P. vulgaris XK Denken	0,05	0,10	0,20	0,20	0,10	0,39	3,13	6,25		
Klebsiella pneumoniae IFO 3512	0,025	0,025	0,025	0,025	0,05	0,05	1,56	1,56		
Pseudomonas aeruginosa V-1	0,39	1,56	6,25	3,13	1,56	6,25	100	12,5		
P. aeruginosa IFO12689	0,78	3,13	6,25	6,25	3,13	12,5	>200	25		
P. aeruginosa IID1210	3,13	12,5					>200	50		
P. aeruginosa IID1130	0,78	3,13					>200	25		
Salmonella enteritidis IID604	0,20	0,39	0,39	1,56			12,5	12,5		
Shigella sonnei IID969	0,05	0,05	≤0,05	≤0,05			1,56	1,56		
Serratia marcescens IID6.8	0,10	0,20								
S marcescens IID619	0,20	0,39								
S. marcescens IID620	0,10	0,20								
Yersinia enterocolitica IID981	0,10	0,20	0,39	0,39	0,20	0,39		0,39		
Acinetobacter anitratus IID876	0,78	0,20	0,78	0,20	0,39	0,39		0,39		
Staphylococcus epidermidis IID866	0,78	0,78	1,56	0,39	1,56	1,56		1,56		
Streptococcus pyogenes IID692	3,13	6,25					>100	>100		

TABLEAU I (Suite)

S. Pyogenes S-8	12,5	12,5				>100	>100
S. faecalis IID682	6,25	6,25				>100	>100
Diplococcus pneumoniae IID552	6,25	6,25				>100	>100
Corynebacterium pyogenes IID548	3,13	6,25					100

NA : Acide nalidixique

PPA: Acide pipémidique

TABLEAU II

Activités comparatives des composés des exemples 2, 3 et 6, et des produits AM-715, NA, PPA et MLX contre les infections de l'organisme

5

Composé	DE ₅₀ (mg/kg)		
	P. aeruginosa GN11187	S.marcescens GN 7577	S.aureus Smith
EX. 2	11,2	14,5	<17,5
EX. 3	9,2	21,3	<17,5
EX. 6	24,5	-	-
AM-715	38,0	44,9	38,0
NA	>400	>400	>400
PPA	280	>400	183
MLX	150	78,6	98,4

10

15

AM-715 : Acide 1-éthyl-6-fluoro-1,4-dihydro-7-(1-pipérazinyl)-4-oxoquinoléine-3-carboxylique

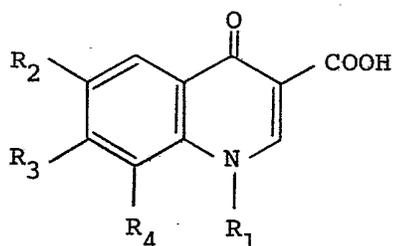
20

La présente invention n'est pas limitée aux exemples de réalisation qui viennent d'être décrits, elle est au contraire susceptible de variantes et de modifications qui apparaîtront à l'homme de l'art.

REVENDEICATIONS

1 - Composé, caractérisé en ce qu'il a la formule :

5



10 où R_1 est un groupe alkyle inférieur, R_2 est un halogène, R_3 est un groupe pipérazinyle ou un groupe N-alkyl (inférieur) pipérazinyle, et R_4 est un halogène ou un groupe alkyle inférieur, ou R_1 et R_4 représentent des groupes alkylènes et
 15 être ou non substitué par des radicaux alkyles inférieurs, ainsi que leurs hydrates ou leurs sels pharmaceutiquement acceptables d'addition avec les acides.

2 - Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il est choisi dans un groupe se composant :

20 d'acide 1-éthyl-6,8-difluoro-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-pipérazinyl)quinoléine-3-carboxylique, de ses hydrates ou de ses sels,

d'acide 1-éthyl-6,8-difluoro-1,4-dihydro-4-oxo-7-(4-méthyl-1-pipérazinyl)quinoléine-3-carboxylique, de ses hydrates ou de ses sels,

25 d'acide 9-fluoro-6,7-dihydro-5-méthyl-1-oxo-8-(1-pipérazinyl)-1H,5H-benzo[*ij*]quinolizine-2-carboxylique, de ses hydrates ou de ses sels,

d'acide 9-fluoro-6,7-dihydro-5-méthyl-1-oxo-8-(4-méthyl-1-pipérazinyl)-1H,5H-benzo[*ij*]quinolizine-2-carboxylique, de ses hydrates ou de ses sels,

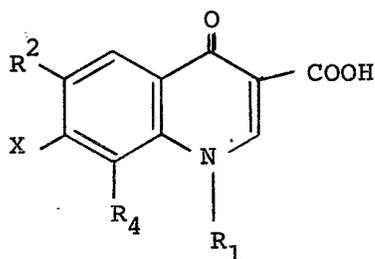
d'acide 8-chloro-1-éthyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-pipérazinyl)quinoléine-3-carboxylique, de ses hydrates ou de ses sels, et

35 d'acide 8-chloro-1-éthyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-7-(4-méthyl-1-pipérazinyl)quinoléine-3-carboxylique, de ses hydrates ou de ses sels.

17.

3 - Procédé de préparation de dérivés d'acide quinoléinecarboxylique, caractérisé en ce qu'il consiste à faire réagir un composé ayant la formule :

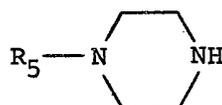
5



10

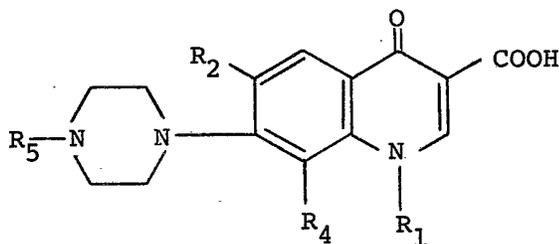
où R_1 , R_2 et R_4 sont tels que définis dans la revendication 1 et X est un halogène, avec un composé ayant la formule :

15



où R_5 est l'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur, pour produire un composé ayant la formule :

20

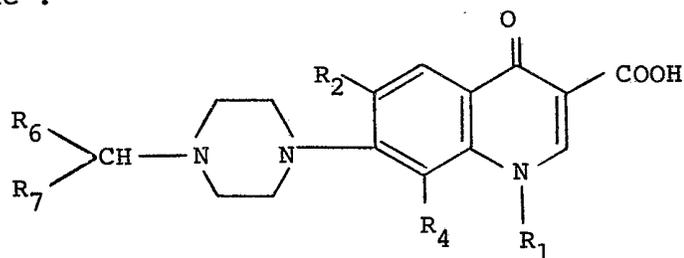


25

où R_1 , R_2 , R_4 et R_5 sont tels que définis précédemment, ses hydrates ou ses sels pharmaceutiquement acceptables.

4 - Procédé de préparation d'un composé ayant la formule :

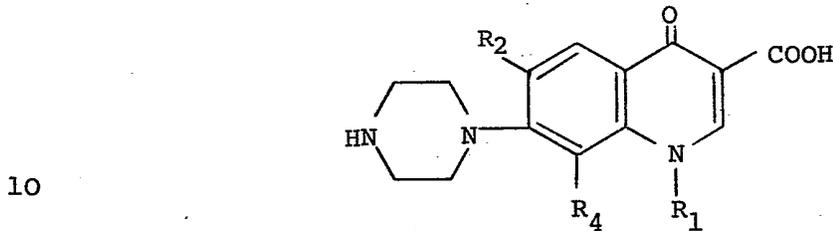
30



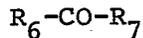
35

18.

où R_1 , R_2 et R_4 sont tels que définis dans la revendication 1 et R_6 et R_7 représentent l'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur, de ses hydrates ou de ses sels pharmaceutiquement acceptables, caractérisé en ce qu'il consiste à faire réagir
5 un composé ayant la formule :



où R_1 , R_2 et R_4 sont tels que définis ci-dessus, avec un composé ayant la formule :



15 où R_6 et R_7 sont tels que définis ci-dessus, en présence d'un réducteur.

5 - Composition pharmaceutique à activité antibactérienne, caractérisée en ce qu'elle renferme, en tant qu'ingrédient actif, au moins un des composés indiqués dans
20 la revendication 1.