



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

235502

(11) (82)

(51) Int. Cl.³

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

(22) Přihlášeno 24 08 79
(21) (PV 5770-79)

(32) (31)(33) Právo přednosti od 25 08 78
(104235), od 20 12 78 (157939), od 29 12 78
(162095) Japonsko

(40) Zveřejněno 31 08 84

(45) Vydáno 15 11 86

(72) Autor vynálezu

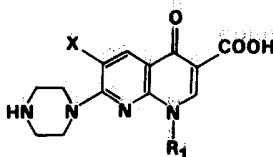
MATSUMOTO JUNICHI, TAKATSUKI, TAKASE YOSHIYUKI, AMAGASAKI,
NISHIMURA YOSHIRO, NEYAGAWA (Japonsko)

(73) Majitel patentu

LABORATOIRE ROGER BELLON, NEUILLY SUR SEINE (Francie)

(54) Způsob výroby 1-etyl nebo vinyl-6-halogen-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperaziny)-1,8-naftyridin-3-karboxylové kyseliny

Vynález se týká derivátů 1,8-naftyridin-3-karboxylové kyseliny obecného vzorce



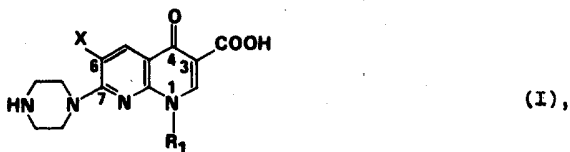
v němž

X znamená atom fluoru nebo chloru,
R₁ znamená etylovou skupinu nebo vinylovou skupinu a

jejich netoxických a farmaceuticky přijatelných solí a jejich způsobů výroby.
1,8-naftyridinové sloučeniny a jejich soli jsou užitečné jako antibakteriální činidla a jejich meziprodukty.

Vynález se týká způsobu výroby nových naftyridinových derivátů s vysokou antibakteriální účinností, jejich meziproduktů a způsobů výroby uvedených nových sloučenin.

Podle tohoto vynálezu se vyrábějí sloučeniny obecného vzorce I



v němž

X znamená atom fluoru nebo chloru a
 R₁ znamená etylovou nebo vinylovou skupinu a
 jejich netoxické farmaceuticky přijatelné soli.

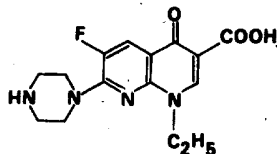
Soli naftyridinových sloučenin obecného vzorce I se vyrábějí z naftyridinových sloučenin obecného vzorce I a kyselin nebo bází. Kyselinami mohou být různé anorganické a organické kyseliny. Příklady vhodných kyselin jsou kyselina chlorovodíková, kyselina octová, kyselina mléčná, kyselina jantarová, laktobionová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

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

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

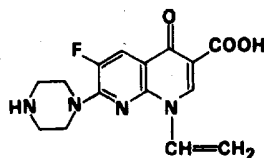
Typické příklady nových sloučenin podle tohoto vynálezu s jejich strukturními vzorci jsou udány níže:

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



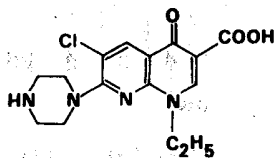
a její netoxické farmaceuticky přijatelné soli.

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



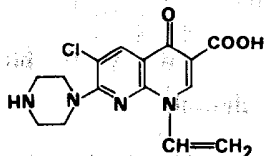
a její netoxické farmaceuticky přijatelné soli.

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



a její netoxické farmaceuticky přijatelné soli a

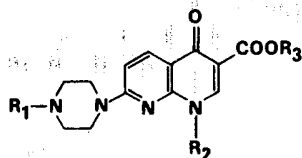
6-chlor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperaziny)-1-vinyl-1,8-naftyridin-3-karboxylová kyselina (sloučenina 4) vzorce



a její netoxické farmaceuticky přijatelné soli.

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

Vedle sloučeniny 1 a jejích solí jsou cennými antibakteriálními činidly také sloučeniny 2 a její soli. US patent č. 4 017 622 popisuje piperazinové deriváty obecného vzorce



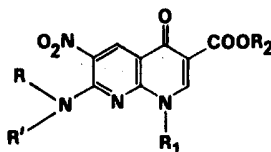
a jejich soli, které jsou strukturálně podobné sloučeninám podle tohoto vynálezu. Ve shora uvedeném vzorci

- R_1 znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, benzylovou skupinu nebo acetylovou skupinu,
- R_2 znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, benzylovou skupinu nebo vinylovou skupinu a
- R_3 znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku.

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

Výzkumy autorů tohoto vynálezu ukázaly, jak je udáno níže v tabulkách I a II, že sloučeniny podle tohoto vynálezu mají mnohem lepší antibakteriální účinnosti na gramnegativní bakterie včetně *Pseudomonas aeruginosa* a také proti grampozitivním bakteriím než mají 1,8-naftyridinové deriváty objevené ve shora uvedeném US patentu.

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

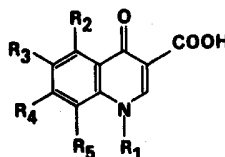


v němž

-N(R)(R') je členem skupiny, která sestává ze skupiny aminové, substituované anilínové, alkylaminové, cykloalkylaminové, dialkylaminoalkylaminové, hydroxyalkylaminové, dialkylaminové, alkylsilylaminové, alkylcykloalkylaminové, dihydroxyalkylaminové, pyrrolidinové, piperidinové, morfolinové a piperazinové, přičemž R₁ a R₂ znamenají nižší alkylovou skupinu.

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

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



v němž

R₁ znamená etylovou skupinu nebo jí odpovídající skupinu,

R₂ znamená atom vodíku,

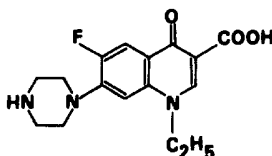
R₃ a R₅ znamenají skupinu typu elektron-akceptoru a

R₄ znamená skupinu typu elektron-donoru,

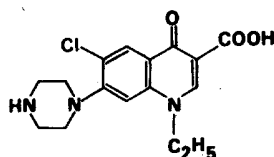
mají silnou účinnost.

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

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

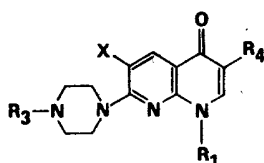


Japonský patentový vykládací spis č. 65 887/78 (jehož souhrn je popsán v Der. 52 436 A/29) popisuje chinolinový derivát vzorce (o této sloučenině se dále mluví jako o sloučenině C)



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

Podle vynálezu se mohou sloučeniny obecného vzorce I získat odstraněním chránicí skupiny R_3 a/nebo hydrolyzou skupiny R_4 ve sloučenině obecného vzorce (a)



(a)

v němž

X a R_1 znamenají totéž jako v obecném vzorci I a

R_4 znamená karboxylovou skupinu, skupinu $-\text{COOR}$, kyanovou skupinu, karbamoylovou skupinu, amidinovou skupinu nebo skupinu $-\text{C}=\text{NH}$, R znamená alkylovou skupinu



s 1 až 6 atomy uhlíku, a

R_3 znamená atom vodíku nebo chránicí skupinu, s výjimkou případu, kdy R_4 znamená karboxylovou skupinu a R_3 znamená atom vodíku,

a popřípadě převedením reakčního produktu na jeho netoxické farmaceuticky přijatelné soli.

Zvláště se mohou podle vynálezu vyrábět sloučeniny obecného vzorce I odstraněním chránicí skupiny reprezentované R_3 nebo hydrolyzou skupiny jiné nežli je karboxylová skupina reprezentovaná R_4 a její přeměnou na karboxylovou skupinu nebo působením na obě skupiny ve vzorci a, kde

1. R_3 je chránicí skupina a

2. R_4 je skupina jiná nežli je karboxylová skupina, tj. skupina $-\text{COOR}$, kyanová skupina, karbamoylová skupina, amidinová skupina nebo skupina $-\text{C}=\text{NH}$.



Hydrolyza skupiny R_4 se provádí tak, že se sloučenina obecného vzorce a uvede do kontaktu s vodou. Pro urychlení reakce se obvykle provádí za přítomnosti katalyzátorů, jako jsou kyseliny a báze. Příklady kyselin jsou anorganické kyseliny, jako je kyselina chlorovodíková, kyselina bromovodíková, kyselina sírová nebo kyselina fosforečná, a organické kyseliny, jako je kyselina octová, kyselina trifluorooctová, kyselina mravenčí nebo kyselina toluensulfonová. Příklady bází jsou hydroxidy alkalického kovu, jako je hydroxid sodný, nebo hydroxid barnatý, uhličitany alkalického kovu, jako je uhličitán sodný nebo uhličitán dreselný, a octan sodný. Tato reakce se může také provádět přímo zahříváním sloučeniny obecného vzorce a za přítomnosti shora uvedené kyseliny a násle-

dujícím přidáním vody. Rozpouštědlem je obvykle voda, ale v závislosti na vlastnostech sloučeniny obecného vzorce $\underline{a}$ může být rozpouštědlem etanol, dioxan, dimetyléter etylenglykolu, benzen nebo kyselina octová spolu s vodou. Reakční teplota je obvykle v rozmezí 0 až 150 °C, s výhodou 30 až 100 °C.

V případě, že R_3 ve vzorci $\underline{a}$ je chránicí skupina, provádí se odstranění chránicí skupiny s výhodou solvolýzou, která například zahrnuje hydrolýzu nebo hydrogenolýzu.

Chránicí skupina vyjádřená R_3 ve vzorci $\underline{a}$ označuje skupinu, která může být rozštěpna solvolýzou zahrnující hydrolýzu nebo hydrogenolýzu.

Mezi specifické příklady chránicí skupiny R_3 , které lze odstranit solvolyticky, patří acylové skupiny, jako je například formylová, acetylová, trifluoracetylová, benzyloxykarbonylová, terc. butoxykarbonylová, p-metoxybenzyloxykarbonylová, vinyloxykarbonylová, etoxykarbonylová, β -(p-toluensulfonyl)-etoxycarbonylová skupina, arylsulfonylové skupiny, jako je například o-nitrofenylsulfonylová skupina, tri(nižší alkyl)silylové skupiny, jako je například trimetylsilylová skupina, metylové skupiny substituované fenylem, jako je například tritylová skupina, a dále tetrahydropyranylová nebo difenylfosfinylová skupina.

Mezi specifické příklady chránicí skupiny R_3 , které lze odstranit hydrogenolýzou, patří arylsulfonylové skupiny, jako je například p-toluensulfonylová skupina, metylové skupiny substituované fenylem nebo benzyloxy skupinou, jako je například benzyl, trityl nebo benzyloxymetyl, acylové skupiny, jako je například benzyloxykarbonylová, p-metoxybenzyloxykarbonylová, β, β, β -trichloretoxykarbonylová nebo β -jodetoxykarbonylová.

Jestliže je R_3 ve sloučenině $\underline{a}$ skupina, která může být odstraněna solvolyticky, odstranění chránicí skupiny se provádí tak, že se sloučenina (a) podrobí solvolýze zahrnující hydrolýzu. Tato solvolýza zahrnující hydrolýzu se provádí tak, že se sloučenina (a) uvede do styku s rozpouštědlem v přítomnosti nebo nepřítomnosti katalyzátoru, jako je kyselina nebo báze. Příklady kyselin jsou anorganické kyseliny, jako je kyselina chlorovodíková, kyselina bromovodíková, kyselina sírová nebo kyselina fosforečná, a organické kyseliny, jako je kyselina octová, kyselina trifluoroctová, kyselina mravenčí nebo kyselina toluensulfonová.

Příkladyází jsou hydroxidy alkalického kovu, jako je hydroxid sodný nebo hydroxid barnetý, uhličitany alkalického kovu, jako je uhličen sodný nebo uhličen draselný, a octen sodný. Rozpouštědlem je obvykle voda, ale v závislosti na vlastnostech sloučeniny obecného vzorce (a) může být rozpouštědlem etanol, dioxan, dimetyléter etylenglykolu, benzen, kyselina octová nebo její směs s vodou. Reakční teplota je obvykle v rozmezí 0 až 150 °C, s výhodou 30 až 100 °C.

Jestliže je R_3 ve sloučenině (a) skupiny, která se má reduktivně odstranit a R_1 je etylová skupina, odstranění chránicí skupiny se provádí hydrogenolýzou této sloučeniny. Reakční podmínky hydrogenolýzy se upravit podle vlastností chránicí skupiny R_3 . Reakce se provádí obvykle následujícím způsobem:

Hydrogenolýza se provádí tak, že se na sloučeninu (a) působí proudem vodíku v inertním rozpouštědle za přítomnosti katalyzátoru, jako je platina, paládium, Raneyův nikl nebo za přítomnosti podobných katalyzátorů. Katalytická hydrogenolýza probíhá při teplotě místnosti. Jestliže je to však žádoucí, může se provádět za teploty zvýšené až na 60 °C. Vhodnými rozpouštědly pro tuto reakci jsou etylenglykol, dioxan, dimetylformamid, etanol a kyselina octová. V případě, kdy R_3 znamená benzylovou, tritylovou, benzyloxykarbonylovou nebo p-toluensulfonylovou skupinu, může být taková skupina odštěpna působením kovového sodíku v kapalném amoniaku, obvykle při teplotě od -50 do -20 °C. Hydrogenolýza se provádí také reakcí sloučeniny (a) s kovem, jako je zinek, v octové kyselině nebo alkoholu, jako je metanol.

Surová látka (a), ve které R_4 znamená etoxykarbonylovou skupinu, může být vyrobena například podle následujícího reakčního schématu 1.

v němž

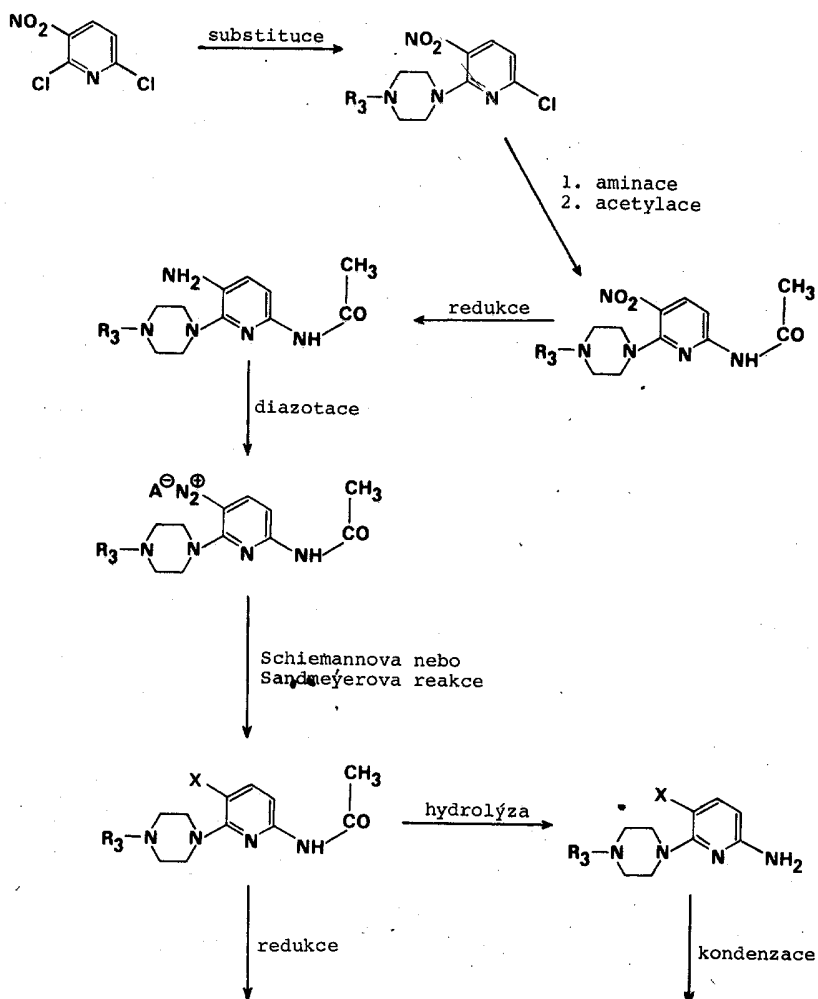
X znamená jak zdola uvedeno,

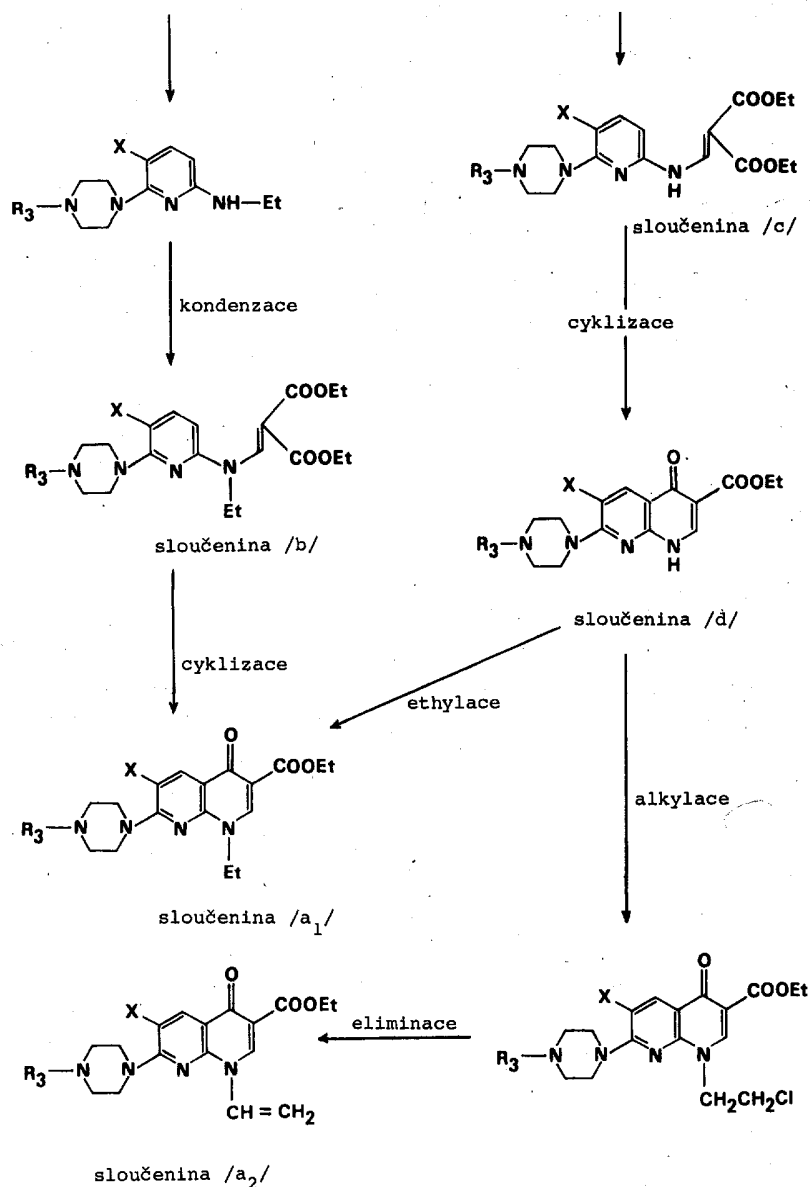
$A^\ominus$ znamená aniontovou skupinu obsahující atom halogenu,

Et znamená etylovou skupinu a

R_3 znamená atom vodíku nebo chránící skupinu.

Reakční schéma 1





Cyklizační reakce ve shora uvedeném schématu 1 [tj. sloučenina obecného vzorce (b) → sloučenina obecného vzorce (a₁), sloučenina obecného vzorce (c) → sloučenina obecného vzorce (d)] se provádí následujícím způsobem:

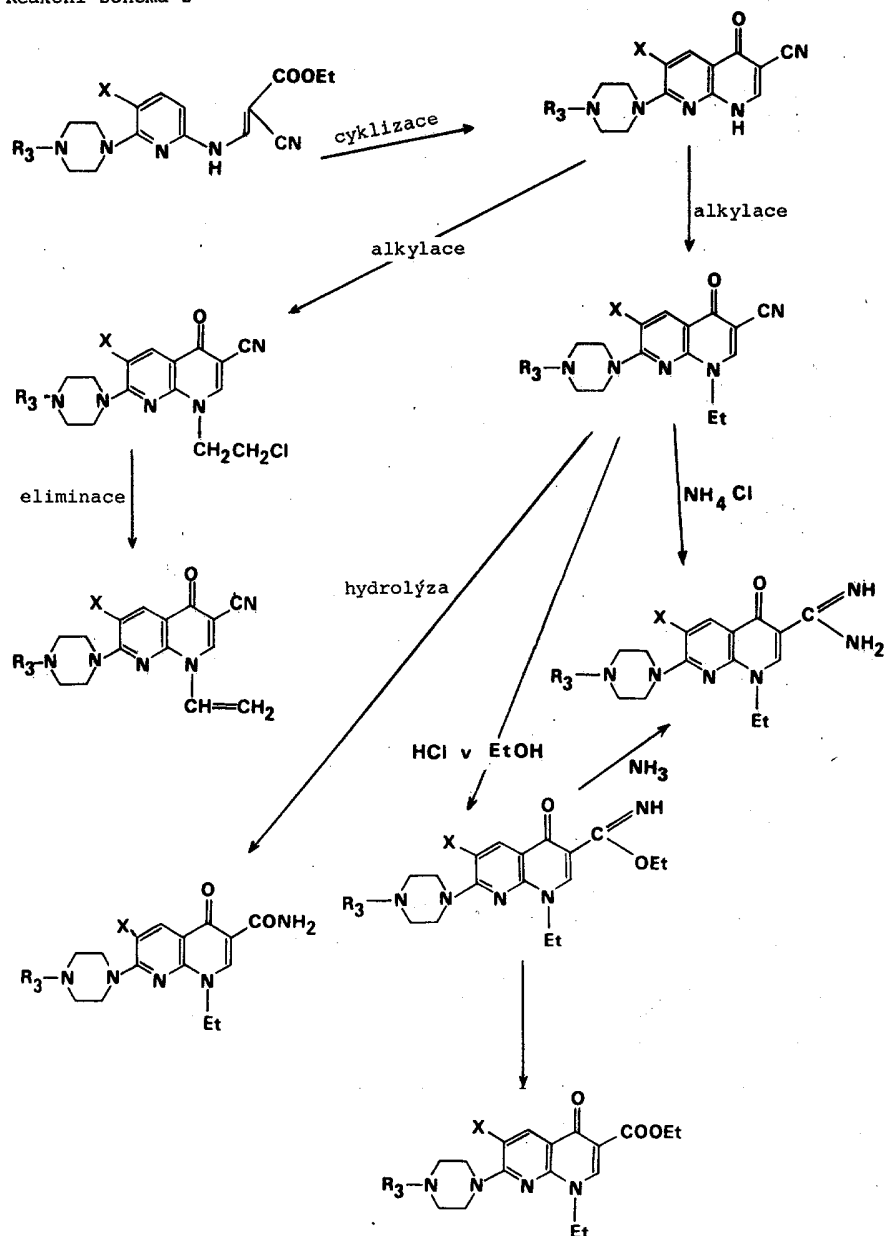
Tato reakce se provádí zahřátím sloučeniny obecného vzorce (b) nebo (c) přímo nebo ve vysokovroucím rozpouštědle, jako je například difenyléter, difenyl, o-dichlorbenzen, difenyloxid, dibutylftalát nebo v jejich směsích. Vhodnou teplotou zahřívání je teplota 140 až 260 °C. Cyklizaci je také možno provádět za přítomnosti konvenčních cyklizačních činidel, jako je například kyselina polyfosforečná, nižší alkylfosfáty, koncentrovaná kyselina sírová, fosforylchlorid nebo kysličník fosforečný.

Jestliže se používá kyselina polyfosforečná, nižší alkylpolyfosfáty nebo kysličník fosforečný, provádí se reakce obvykle v rozpouštědle, jako je například benzen, dioxen nebo dimethylformamid. Jestliže se používá kyselina sírová, reakce se provádí v rozpouštědle, jako je například anhydrid kyseliny octové nebo kyselina octová. Také cyklizační činidlo

může sloužit jako rozpouštědlo, což závisí na jeho vlastnostech. Jestliže se používá cyklizační činidlo, reakce se provádí ze relativně nízkých teplot, např. při teplotách od 100 do 160 °C.

Na druhé straně může být vyrobena surová látka sloučeniny (a), ve které R_4 znamená kyanovou skupinu, karbamoylovou skupinu, amidinovou skupinu nebo skupinu $-C(=NH)OR$, podle následujícího reakčního schématu 2.

Reakční schéma 2



v němž X , R_3 a Et znamenají jak shora uvedeno.

Sloučeniny podle tohoto vynálezu, které se vyrobí shora uvedenými postupy, se izolují a čistí obvyklými metodami. Sloučeniny obecného vzorce I se vyrábějí ve volném stavu nebo ve formě solí podle toho, jaký se vybere výchozí materiál a podle reakčních podmínek. Sloučeniny obecného vzorce I se mohou převádět na farmaceuticky přijatelné soli zpracováním s kyselinou nebo bází. Kyselinou mohou být různé organické nebo anorganické kyseliny, například kyselina chlorovodíková, kyselina octová, kyselina mléčná, kyselina jantarová, kyselina laktobionová, kyselina šťavelová a kyselina metansulfonová.

Nové 1,8-naftyridinové deriváty podle tohoto vynálezu, jak zde bude dále v příkladech uvedeno, mají vynikající antibakteriální účinnosti a nízkou toxicitu. Tyto sloučeniny mohou být používány jako léčiva při léčení nebo při prevenci bakteriálních infekcí teplokrevných savců včetně člověka.

Dávkování sloučeniny obecného vzorce I nebo její soli podle tohoto vynálezu při podávání lidem by se mělo upravit podle věku, tělesné hmotnosti a kondice pacienta, způsobu podávání, počtu podávání atd. Pro dospělé je obvyklou dávkou dávka 0,1 až 7 g za den, s výhodou dávka 0,2 až 5 g za den.

Sloučeniny podle tohoto vynálezu se mohou používat jako léčiva, například ve formě farmaceutických přípravků, které tyto látky obsahují ve směsi s organickými nebo anorganickými farmaceuticky přijatelnými pevnými nebo kapalnými pomocnými činidly, které jsou vhodné pro orální nebo místní (lokální) podávání.

Farmaceuticky přijatelná pomocná činidla jsou látky, které neresagují se sloučeninami podle tohoto vynálezu. Příkladem je voda, želatina, laktóza, škrob, celulóza (s výhodou mikrokryсталická celulóza), karboxymethylcelulóza, methylcelulóza, sorbit, stearát hořečnatý, talek, rostlinné oleje, benzylalkohol, gumy, propylenglykol, polyalkylenglykoly, metylparaben (p-hydroxysalicylan metylnatý) a jiná známá medicínální pomocná činidla. Farmaceutickými přípravky mohou být prášky, granule, tablety, masti, čípky, krémy, kapsle atd. Mohou být sterilizovány a/nebo mohou obsahovat další činidla, jako jsou chránící, stabilizační nebo smáčecí činidla. Dále mohou obsahovat jiné terapeuticky cenné sloučeniny podle medicínálního účelu.

Způsoby výroby nových sloučenin obecného vzorce I a jejich solí podle vynálezu a jejich farmakologické účinnosti jsou ilustrovány níže.

Preparace 1 až 2 udávají způsoby výroby výchozích sloučenin.

Příklady 1 až 14 ilustrují způsoby výroby sloučenin obecného vzorce I nebo jejich solí podle tohoto vynálezu.

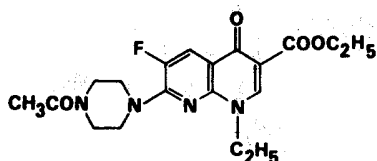
Preparace 3 udává způsob výroby sloučeniny, která je nová a je mimo rozsah tohoto vynálezu.

Příklady A až G udávají farmakologické účinnosti sloučenin obecného vzorce I a jejich solí podle vynálezu ve srovnání se sloučeninami mimo rozsah tohoto vynálezu, které jsou brány jako sloučeniny kontrolní.

Sloučeniny, které byly vyrobeny v příkladech a v preparačních příkladech dále zde uvedených, byly identifikovány elementární analýzou, hmotovou spektroskopií, infračervenou spektroskopií, NMR spektroskopií a chromatografií na tenké vrstvě.

Preparace 1

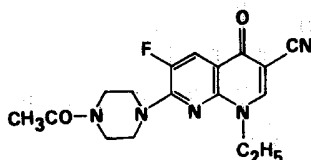
Výroba výchozí sloučeniny vzorce



K 10 g polyfosforečné kyseliny se přidá 2,18 g diethyl-N-[6-(4-acetyl-piperaziny)-5-fluor-2-pyridyl]-N-etylenometylenmalonátu. Výsledná směs se zahřívá 15 minut za míchání při 110 až 120 °C. Po ochlazení se sirupovitý materiál smíchá se směsí ledu a vody. Vodným 20% hydroxidem sodným se pH roztoku upraví na hodnotu 6. Roztok se extrahuje chloroformem. Chloroformový extrakt se po vysušení odpaří do sucha. Zbytek se rekrystaluje přidáním etylacetátu. Krystaly se rekrystalují z etylacetátu. Vyrobí se 1,3 g etyl-7-(4-acetyl-1-piperaziny)-1-etyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naftyridin-3-karboxylátu, t. t. 195 až 197 °C.

Preparace 2

Výroba výchozí sloučeniny vzorce



Etyl-N-[6-(4-acetyl-1-piperaziny)-5-fluor-2-pyridyl]-aminometylenkynoacetát (3,3 g), který je odvozen od 6-(4-acetyl-1-piperaziny)-5-fluor-2-aminopyridinu a etyl-etoxy-metylenkynoacetátu, se zahřívá v Dowthermu A na 255 °C. Získá se 2,3 g 7-(4-acetyl-1-piperaziny)-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naftyridin-3-karbonitrilu. Tento získaný nitril se bez dalšího čištění zpracuje při 80 °C s etyljodidem a uhlíčenem draselným v dimethylformamidu. Reakční směs se za sníženého tlaku oddestiluje do sucha. Zbytek se extrahuje chloroformem. Extrakt se promyje vodou a vysuší. Chloroform se oddestiluje. Zbývá pevná látka se rekrystaluje ze směsi etanolu s chloroformem. Vyrobí se 2,2 g 7-(4-acetyl-1-piperaziny)-1-etyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naftyridin-3-karbonitrilu, t. t. 289 až 290 °C.

Příklad 1

Výroba sloučeniny 1

Etyl-1-etyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperaziny)-1,8-naftyridin-3-karboxylát (3,48 g) se zahřívá spolu se 30 ml vodného 5% hydroxidu sodného 30 minut na parní lázni. Po ochlazení se pH reakční směsi upraví na hodnotu 7 přidáním kyseliny octové. Výsledná pevná látka se odfiltruje a rekrystaluje ze směsi etanolu s chloroformem. Vyrobí se 3,0 g 1-etyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperaziny)-1,8-naftyridin-3-karboxylové kyseliny, t. t. 220 až 224 °C.

P ř í k l a d 2

Výroba sloučeniny 1 a jejího hydrochloridu

Směs etyl-7-(4-acetyl-1-piperaziny)-1-etyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naftyridin-3-karboxylátu (20 g) a vodné 20% kyseliny chlorovodíkové (100 ml) se vaří 3,5 hodiny pod zpětným chladičem. Potom se k reakční směsi přidá 100 ml vody a 200 ml etanolu. Výsledná pevná látka se odsaje, rozpustí ve 300 ml horké vody, roztok se zpracuje s 5 g aktivního uhlí a zfiltruje se. K filtrátu se přidá 25,5 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové. Směs se ochladí v ledové lázni. Vyrobí se 15,2 g hydrochloridu 1-etyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperaziny)-1,8-naftyridin-3-karboxylové kyseliny, t. t. nad 300 °C.

Hydrochlorid (14,2 g) se rozpustí ve 100 ml vodného 4% hydroxidu sodného a pH roztoku se upraví zředěnou kyselinou octovou na 7,5. Výsledná vysrážená pevná látka se odsaje, promyje se vodou a rekrystaluje se ze směsi etanolu s chloroformem. Vyrobí se 11,7 g 1-etyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperaziny)-1,8-naftyridin-3-karboxylové kyseliny, t. t. 220 až 224 °C.

P ř í k l a d 3

Výroba sloučeniny 1

7-(4-acetyl-1-piperaziny)-1-etyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naftyridin-3-karboximid (3,43 g) se zahřívá rozpustí v 10 ml koncentrované kyseliny sírové. Roztok se zahřívá na vodní lázni 15 minut a pak se vlije do směsi ledu s vodou. Vodný roztok se přidáním 10% hydroxidu sodného upraví tak, aby měl pH 8. Pak se extrahuje chloroformem. Extrakty se promyjí vodou, vysuší a chloroform se oddestiluje. Výsledný odparek se rekrystaluje z etanolu. Krystaly se vyčistí rekrystalizací ze směsi etanolu s chloroformem. Vyrobí se 3,35 g 7-(4-acetyl-1-piperaziny)-1-etyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naftyridin-3-karboxemidu, t. t. 282 až 283 °C.

Směs 7-(4-acetyl-1-piperaziny)-1-etyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naftyridin-3-karboxemidu (3,3 g), kyseliny octové (20 ml) a koncentrované kyseliny chlorovodíkové (20 ml) se vaří 4 hodiny pod zpětným chladičem. Směs se zahustí asi na jednu třetinu svého původního objemu a pH se upraví vodným 10% hydroxidem sodným na hodnotu 7. Výsledná pevná látka se odfiltruje, promyje vodou a rekrystaluje ze směsi etanolu s chloroformem. Vyrobí se 2,92 g 1-etyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperaziny)-1,8-naftyridin-3-karboxylové kyseliny, t. t. 220 až 224 °C.

P ř í k l a d 4

Výroba sloučeniny 1

K míchanému roztoku etyl-1-etyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(4-trifluoracetyl-1-piperaziny)-1,8-naftyridin-3-karboxylátu (2,66 g) ve směsi chloroformu (10 ml) a metanolu (30 ml) se přidá roztok uhličitanu dreselného (4,14 g) v 60 ml vody. Směs se míchá 5 hodin za teploty místnosti. Pak se reakční směs zneutralizuje kyselinou octovou a extrahuje chloroformem. Extrakt se vysuší a produkt, který je krystalický, se získá odpařením chloroformu. Surový produkt se rekrystaluje z etylacetátu. Vyrobí se 2,0 g etyl-1-etyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperaziny)-1,8-naftyridin-3-karboxylátu, t. t. 150 až 151 °C.

Karboxylát (1,74 g) se zahřívá 20 minut na vodní lázni spolu s 15 ml vodného 5% hydroxidu sodného. Po ochlazení se pH reakční směsi upraví kyselinou octovou na 7. Výsledná

pevná látka se odsaje a rekrystaluje ze směsi etanolu a chloroformu. Vyrobit se 1,5 g 1-etyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperaziny)-1,8-naftyridin-3-karboxylové kyseliny, t. t. 220 až 224 °C.

P ř í k l a d 5

Výroba sloučeniny 2

6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperaziny)-1-vinyl-1,8-naftyridin-3-karboxylová kyselina (t.t. 256 až 260 °C, rozkl.) se vyrábí z etyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperaziny)-1-vinyl-1,8-naftyridin-3-karboxylátu stejným postupem, jak je uvedeno v příkladu 4.

P ř í k l a d 6

Výroba sloučeniny 2

5% roztok hydroxidu sodného (30 ml) se přidá k 1,5 g 7-(4-etoxykarbonyl-1-piperaziny)-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1-vinyl-1,8-naftyridin-3-karboxylové kyseliny. Směs se vaří 5 hodin za míchání pod zpětným chladičem. Po ochlazení se roztok upraví kyselinou octovou tak, aby jeho pH bylo 7. Výsledná vysrážená pevná látka se odfiltruje. Vysrážená pevná látka se rozpustí ve vodné 10% kyselině octové za zahřívání; pH roztoku se upraví na 9 roztokem amoniaku. Výsledná vysrážená pevná látka se odfiltruje. Vyrobit se tak 0,98 g 6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperaziny)-1-vinyl-1,8-naftyridin-3-karboxylové kyseliny, t. t. 256 až 260 °C (rozkl.)

P ř í k l a d 7

Výroba sloučeniny 1

Směs etyl-1-etyl-7-(4-etoxykarbonyl-1-piperaziny)-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naftyridin-3-karboxylátu (10 g), 15% kyseliny chlorovodíkové (50 ml) a etanolu (50 ml) se vaří 45 minut pod zpětným chladičem. Po oddestilování etanolu se směs ochladí. Výsledná pevná látka se odfiltruje, promyje vodou a rekrystaluje ze směsi dichlormetanu a etanolu. Vyrobit se 7,5 g 1-etyl-7-(4-etoxykarbonyl-1-piperaziny)-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naftyridin-3-karboxylové kyseliny, t. t. 246 až 247 °C.

Roztok 1-etyl-7-(4-etoxykarbonyl-1-piperaziny)-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naftyridin-3-karboxylové kyseliny (7,5 g) v 75 ml vodného 10% hydroxidu sodného se vaří 3 hodiny pod zpětným chladičem. Směs se ochladí a její pH se upraví na 7 přidáním kyseliny octové.

Výsledná pevná látka se odfiltruje, promyje vodou a rekrystaluje ze směsi etanolu a chloroformem. Vyrobit se 5,45 g 1-etyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperaziny)-1,8-naftyridin-3-karboxylové kyseliny, t. t. 220 až 224 °C.

P ř í k l a d 8

Výroba sloučeniny 1

Míchaný roztok 1-etyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(4-trityl-1-piperaziny)-1,8-naftyridin-3-karboxylové kyseliny (1,12 g) ve 30 ml kyseliny octové se nechá stát přes noc při teplotě místnosti. Po oddestilování kyseliny octové za sníženého tlaku se pH dparku upraví zředěným roztokem amoniaku na hodnotu 8 až 9. Výsledná vysrážená pevná látka se odfiltruje, promyje se vodou a rekrystaluje se ze směsi etanolu a chloroformem. Vyrobit se 0,6 g 1-etyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperaziny)-1,8-naftyridin-3-karboxylové kyseliny, t. t. 220 až 224 °C.

P ř í k l a d 9

Výroba sloučeniny 1

K roztoku 7-(4-benzyloxykarbonyl-1-piperaziny)-1-etyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naftyridin-3-karboxylové kyseliny (1,4 g, t. t. 232 až 234 °C) ve směsi etanolu (20 ml), vody (8 ml) a piperazinu (2 ml) se přidá 140 mg 5% paladia na uhlí. Směs se hydrogenuje při teplotě místnosti za třepání pod atmosférou vodíku. Po spotřebování 84 ml vodíku se směs zfiltruje, aby se odstranil katalyzátor. Filtrát se ze sníženého tlaku oddestiluje do sucha. K odparku se přidá 16 ml vody; pH roztoku se upraví na 7, přičemž dochází k vypadání pevné látky. Vysrážená pevná látka se odsaje, promyje se vodou a rekrystaluje se ze směsi etanolu s chloroformem. Vyrobit se 0,82 g 1-etyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperaziny)-1,8-naftyridin-3-karboxylové kyseliny, t. t. 220 až 224 °C.

P ř í k l a d 10

Výroba sloučeniny 1

1-etyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-[4-(β, β, β -trichloretoxykarbonyl)-1-piperaziny]-1,8-naftyridin-3-karboxylová kyselina (500 mg) se zpracovává 2 hodiny při teplotě místnosti s 500 mg práškového zinku v 5 ml kyseliny octové. Reakční směs se zfiltruje, filtrát se ze sníženého tlaku oddestiluje do sucha, zbytek se rozpustí ve vodě a získaný roztok se zneutralizuje roztokem amoniaku. Výsledná vysrážená pevná látka se odfiltruje a rekrystaluje ze směsi etanol-chloroform. Vyrobit se 290 mg 1-etyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperaziny)-1,8-naftyridin-3-karboxylové kyseliny, t. t. 220 až 224 °C.

P ř í k l a d 11

Výroba sloučeniny 1 a jejích sůlných solí s kyselinou

Směs etyl-1-etyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(4-etoxykarbonyl-1-piperaziny)-1,8-naftyridin-3-karboxylátu (t. t. 171 až 173 °C) (0,8 g), 10% hydroxidu sodného (6 ml) a etanolu (2 ml) se vaří 3 hodiny pod zpětným chladičem. Po ochlazení se pH roztoku upraví na 7,0 až 7,5 10% kyselinou octovou. Sraženina se odfiltruje, promyje etanolem a rekrystalizuje ze směsi dimethylformamidu a etanolu. Vyrobit se 0,57 g 1-etyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperaziny)-1,8-naftyridin-3-karboxylové kyseliny, t. t. 220 až 224 °C.

Takto získaná karboxylová kyselina (0,2 g) se rozpustí v 5% kyselině chlorovodíkové, roztok se zahustí do sucha ze sníženého tlaku. Odparek se krystalizuje z vody a vznikne hydrochlorid karboxylové kyseliny (0,21 g), t. t. nad 300 °C.

Na druhé straně se zhora vyrobená volná karboxylová kyselina (0,2 g) rozpustí za tepla v 7% roztoku kyseliny metansulfonové. Po ochlazení se sraženina rekrystalizuje ze zředěného metanolu. Vyrobit se sůl karboxylové kyseliny s metansulfonovou kyselinou (0,22 g), t. t. nad 300 °C (rozkl.).

Volná kyselina (1,0 g) se zahřívá a rozpustí v etanolu a pak se k roztoku přidá kyselina octová (1,0 ml). Po ochlazení směsi se vzniklé krystaly oddělí a rekrystalizují z etanolu. Vyrobit se sůl karboxylové kyseliny s kyselinou octovou (0,93 g), t. t. 228 až 229 °C.

P ř í k l a d 12

Výroba hydrochloridu sloučeniny 3

Hydrochlorid 6-chlor-1-etyl-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperaziny)-1,8-naftyridin-3-karboxylové kyseliny (t. t. nad 300 °C) se získá z etyl-6-chlor-7-(4-etoxykarbonyl-1-piperaziny)-1-etyl-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naftyridin-3-karboxylátu stejným způsobem jako v příkladu 7.

P ř í k l a d 13

Výroba sloučeniny 2 a jejích sdičních solí s kyselinou

6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperaziny)-1-vinyl-1,8-naftyridin-3-karboxylová kyselina (t. t. 256 až 260 °C (rozkl.), její hydrochlorid (t. t. 290 °C (rozkl.) a její metansulfonát (t. t. 291 až 293 °C (rozkl.) se získají z etyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(4-etoxykarbonyl-1-piperaziny)-1-vinyl-1,8-naftyridin-3-karboxylátu stejným způsobem jako v příkladu 11.

P ř í k l a d 14

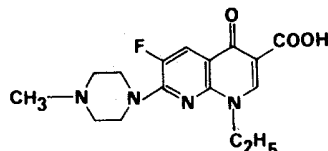
Výroba sloučeniny 4

6-chlor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperaziny)-1-vinyl-1,8-naftyridin-3-karboxylová kyselina (t. t. 272 až 274 °C) se získá z etyl-6-chlor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(4-etoxykarbonyl-1-piperaziny)-1-vinyl-1,8-naftyridin-3-karboxylátu stejným způsobem jako v příkladu 11.

Následující presprace 3 udává způsob výroby sloučeniny, která je mimo rozsah tohoto vynálezu a jejíž příprava nebyla dosud publikována, kvůli vyhodnocení farmakologických účinností nových 1,8-naftyridinových sloučenin podle tohoto vynálezu.

Preparace 3

Výroba referenční sloučeniny vzorce



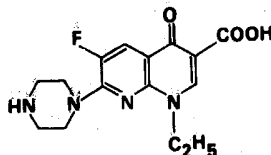
K roztoku 37% formalínu (12 ml) a kyseliny mravenčí (18 ml) se přidá 6,0 g 1-etyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperaziny)-1,8-naftyridin-3-karboxylové kyseliny. Směs se zahřívá 4 hodiny na 120 až 125 °C za míchání. Za sníženého tlaku se směs oddestiluje do sucha; pH odparku se upraví na 8 přidáním 7% vodného hydrogenuhličitanu sodného. Roztok se extrahuje chloroformem. Extrakt se vysuší a rozpouštědlo se oddestiluje. Krystalický odparek se rekrystaluje ze směsi dichlormetanu s etanolem. Vyrobit se 5,0 g 1-etyl-6-fluor-1,4-dihydro-7-(4-metyl-1-piperaziny)-4-oxo-1,8-naftyridin-3-karboxylové kyseliny, t. t. 228 až 230 °C.

Farmakologické účinnosti sloučenin obecného vzorce I a jejich solí podle vynálezu jsou ukázány v příkladech A až G dále uvedených ve srovnání s antibakteriálními činidly.

Testované sloučeniny zahrnují:

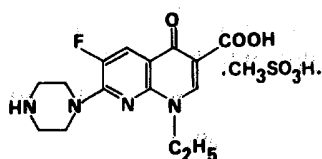
Sloučenina 1

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



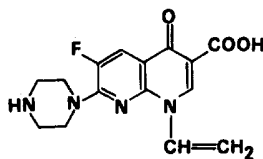
Sloučenina 1

Metensulfonát 1-etyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazinyl)-1,8-naftyridin-3-karboxylové kyseliny



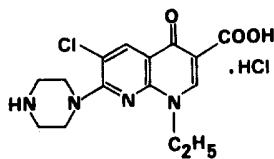
Sloučenina 2

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



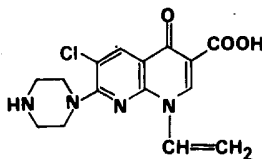
Sloučenina 3

Hydrochlorid 6-chlor-1-etyl-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazinyl)-1,8-naftyridin-3-karboxylové kyseliny



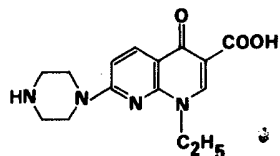
Sloučenina 4

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



Sloučenina A

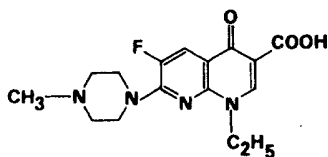
1-ethyl-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazinyl)-1,8-naftyridin-3-karboxylová kyselina
(nazývaná též jako 6-nesubstituovaný 1,8-naftyridin)



(sloučenina je popsána v US patentu č. 4 017 622).

Sloučenina B

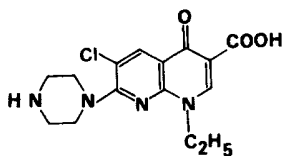
1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-7-(4-methyl-1-piperazinyl)-4-oxo-1,8-naftyridin-3-karboxylová kyselina



(sloučenina vyrobená v preparaci 3).

Sloučenina C

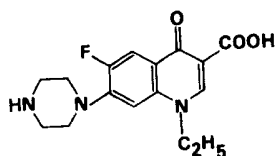
6-chlor-1-ethyl-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazinyl)-chinolin-3-karboxylová kyselina



(sloučenina je popsána v japonském patentovém vykládacím spisu č. 65 887/78).

Sloučenina D

1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazinyl)-chinolin-3-karboxylová kyselina



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

Sloučenina E

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

Sloučenina F

8-etyl-5,8-dihydro-5-oxo-2-(1-piperaziny)pyrido-[2,3-d]pyrimidin-6-karboxylová kyselina (kyselina pipemidová) (sloučenina je popsána v US patentu č. 3 887 557).

Sloučenina G

Sodná sůl α -(5-indanyloxykarbonyl)benzylpenicilinu (Carindacillin) (sloučenina je popsána v US patentu č. 3 557 090).

Sloučenina H

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

Sloučenina J

7-(D- α -aminofenylacetamido)desacetoxycefalosporanová kyselina (Cephalexin) (sloučenina je popsána v US patentu č. 3 507 861).

P ř í k l a d A

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

T a b u l k e I

Antibakteriální účinnosti in vitro na 19 kmenů bakterií

Bakterie	Sloučenina				
	1	1'	2	3	4
grampozitivní bakterie					
Staphylococcus aureus 209P JC-1	0,78	0,78	1,56	3,13	3,13
Staphylococcus aureus č. 50 774	0,78	0,78	3,13	6,25	6,25
Streptococcus faecalis P-2473	12,5	12,5	25	25	12,5
Streptococcus pyogenes 65A	12,5	12,5	12,5	12,5	6,25
Corynebacterium pyogenes C-21	1,56	1,56	1,56	6,25	6,25
gramnegativní bakterie					
Escherichia coli NIHJ JC-2	0,2	0,2	0,1	0,78	0,2
Escherichia coli P-5101	0,1	0,1	0,05	0,39	0,1
Escherichia coli P-140a	0,2	0,2	0,1	0,39	0,1
Salmonella typhimurium S-9	0,1	0,1	0,05	0,39	0,2
Salmonella enteritidis č. 1891	0,1	0,1	0,05	0,39	0,2
Shigella flexneri 2a	0,2	0,2	0,1	0,78	0,2
Shigella flexneri 4a P-330	0,39	0,39	0,2	1,56	0,2
Klebsiella pneumoniae č. 13	0,2	0,2	0,1	1,56	0,39
Enterobacter cloacae P-2540	0,2	0,2	0,1	0,78	0,2
Pseudomonas aeruginosa Tsuchijima	0,39	0,39	0,2	6,25	1,56

Pokračování tabulky I

Bakterie	Sloučenina				
	1	1'	2	3	4
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> č. 12	0,78	0,78	0,39	6,25	1,56
<i>Serratia marcescens</i> IFO 3736	0,39	0,39	0,2	1,56	0,78
<i>Proteus morgani</i> Kono	0,2	0,2	0,1	1,56	0,2
<i>Proteus mirabilis</i> P-2381	0,39	0,39	0,2	3,13	0,78
grampozitivní bakterie	A	B	C	D	E
<i>Staphylococcus aureus</i> 209P JC-1	25	1,56	0,78	0,39	100
<i>Staphylococcus aureus</i> č. 50 774	50	1,56	1,56	0,78	50
<i>Streptococcus faecalis</i> P-2473	>100	12,5	6,25	3,13	> 200
<i>Streptococcus pyogenes</i> 65A	50	6,25	6,25	-	> 200
<i>Corynebacterium pyogenes</i> C-21	50	1,56	1,56	0,78	> 200
gramnegativní bakterie					
<i>Escherichia coli</i> NIHJ JC-2	6,25	0,39	0,39	0,1	12,5
<i>Escherichia coli</i> P-5101	3,13	0,2	0,2	0,05	3,13
<i>Escherichia coli</i> P-140a	6,25	0,39	0,2	0,1	-
<i>Salmonella typhimurium</i> S-9	6,25	0,2	0,2	0,05	3,13
<i>Salmonella enteritidis</i> č. 1891	1,56	0,1	0,2	0,05	3,13
<i>Shigella flexneri</i> 2a	6,25	0,39	0,39	0,1	6,25
<i>Shigella flexneri</i> 4a P-330	12,5	0,78	0,2	0,2	-
<i>Klebsiella pneumoniae</i> č. 13	12,5	0,39	0,78	0,2	12,5
<i>Enterobacter cloacae</i> P-2540	6,25	0,39	0,2	0,1	6,25
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> Tsuchijima	25	1,56	3,13	0,39	200
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> č. 12	25	3,13	3,13	0,78	200
<i>Serratia marcescens</i> IFO 3736	12,5	1,56	0,78	0,2	6,25
<i>Proteus morgani</i> Kono	6,25	0,78	0,39	0,1	6,25
<i>Proteus mirabilis</i> P-2381	25	1,56	0,39	0,2	-
grampozitivní bakterie	F	G	H	J	
<i>Staphylococcus aureus</i> 209P JC-1	12,5	0,39	0,5	1,56	
<i>Staphylococcus aureus</i> č. 50774	25	0,78	0,1	1,56	
<i>Streptococcus faecalis</i> P-2473	200	50	1,56	200	
<i>Streptococcus pyogenes</i> 65A	200	0,2	0,025	0,78	
<i>Corynebacterium pyogenes</i> C-21	25	3,13	1,56	1,56	
gramnegativní bakterie					
<i>Escherichia coli</i> NIHJ JC-2	1,56	6,25	6,25	12,5	
<i>Escherichia coli</i> P-5101	1,56	6,25	6,25	12,5	
<i>Escherichia coli</i> P-140a	1,56	50	200	> 200	
<i>Salmonella typhimurium</i> S-9	1,56	0,78	0,39	6,25	
<i>Salmonella enteritidis</i> č. 1891	1,56	0,78	0,2	3,13	
<i>Shigella flexneri</i> 2a	3,13	12,5	3,13	12,5	
<i>Shigella flexneri</i> 4a P-330	1,56	6,25	6,25	200	
<i>Klebsiella pneumoniae</i> č. 13	6,25	> 200	100	6,25	
<i>Enterobacter cloacae</i> P-2540	1,56	3,13	> 200	> 200	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> Tsuchijima	12,5	6,25	> 200	> 200	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> č. 12	25	50	> 200	> 200	
<i>Serratia marcescens</i> IFO 3736	3,13	3,13	25	> 200	
<i>Proteus morgani</i> Kono	3,13	0,78	100	> 200	
<i>Proteus mirabilis</i> P-2381	3,13	0,78	3,13	12,5	

Poznámka: Čísla v tabulce udávají minimální inhibiční koncentrace (MIC) ($\mu\text{g/ml}$).

Metoda: Chemotherapy 22(6), 1126 (1974).

Z výsledků, které jsou uvedeny v tabulce I, lze vidět následující:

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

2. Sloučenina A (6-nesubstituovaný 1,8-naftyridin) má mnohem horší antibakteriální účinnost proti grampozitivním a gramnegativním bakteriím při srovnání se sloučeninami podle tohoto vynálezu.

Příklad B

(Therapeutická účinnost in vivo)

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

Experimentální podmínky:

Myši: myši samci (ddY), které váží asi 20 g.

Infekce: 1. *Staphylococcus aureus* č. 50 774. Intravenózní infekce dávkou 5 až 10 LD_{50} (asi $5 \cdot 10^8$ buněk/myš) bakteriální suspenze v solném roztoku.
2. *Escherichia coli* P-5101. Intraperitoneální infekce dávkou 5 až 10 LD_{50} (asi $9 \cdot 10^6$ buněk/myš) bakteriální suspenze v trypto-sójovém médiu se 4 % mucinu.
3. *Pseudomonas aeruginosa* č. 12. Intraperitoneální infekce dávkou 50 až 100 LD_{50} (asi $5 \cdot 10^3$ buněk/myš) bakteriální suspenze v trypto-sójovém médiu se 4 % mucinu.

Medikace: dvakrát, asi 5 minut po infekci a 6 hodin po infekci.

Pozorování: *Staphylococcus aureus* č. 50 774 po 14 dnech,
Escherichia coli P-5101 po 7 dnech,
Pseudomonas aeruginosa č. 12 po 7 dnech.

Tabulka II

Účinnosti in vivo na systémovou infekci u myší

Sloučenina	Bakterie		
	<i>Staphylococcus aureus</i> č. 50 774	<i>Escherichia coli</i> P-5101	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> č. 12
	po	po	po
1	10	1,8	9,0
1'	10 ⁺	1,8 ⁺	9,0 ⁺
2	33,4	1,3	2,4
3	asi 90 ⁺	6,5 ⁺	58,6 ⁺
4	asi 100	4,8	18,5
A	>100	-	> 200
B	4,8	1,2	10,6
C	asi 100	asi 15	>100

Pokračování tabulky II

Sloučenina	Staphylococcus aureus č. 50 774	Bakterie Escherichia coli P-5101	Pseudomonas aeruginosa č. 12
	po	podání po	po
D	21,9	4,7	15,5
E	> 800	29,2	> 200
F	215	21,2	99,5
G	10 až 40	100	201,6
H	2,2	43,5	> 400
J	12,1	22,6	> 400

Poznámka: Čísla v tabulce udávají ED_{50} (mg/kg). Hodnoty ED_{50} byly vypočteny metodou Behrens-Kaerber [Arch. Exp. Path. Pharm. 162, 480 (1931)].

po: orální podávání

+ vypočteno pro volnou karboxylovou kyselinu

Z výsledků uvedených v tabulce II lze odvodit následující závěry:

1. Sloučeniny 1 a 1' podle tohoto vynálezu vykazují silné terapeutické účinnosti na systémové infekce grampozitivními gramnegativními bakteriemi.
2. Terapeutická účinnost sloučeniny 2 podle tohoto vynálezu na infekce grampozitivními bakteriemi je menší než u sloučeniny 1 nebo 1'. Její terapeutická účinnost na infekce gramnegativními bakteriemi je ale lepší. Sloučenina 2 podle vynálezu je tedy zvláště užitečná pro léčení systémových infekcí způsobených Pseudomonas aeruginosa.
3. Sloučeniny 1, 1' a 2 podle tohoto vynálezu vykazují lepší terapeutické účinnosti na systémové infekce gramnegativními bakteriemi, zvláště Pseudomonas aeruginosa, než sloučeniny A a C, sloučeniny E a F, které jsou komerčně dostupnými syntetickými antibakteriálními činidly, a sloučeniny G a H a J, což jsou komerčně dostupná antibiotika.
4. Sloučeniny 1 a 1' podle tohoto vynálezu jsou zřetelně lepší, pokud se týká terapeutické účinnosti in vivo na grampozitivní bakterie, než sloučenina D. Sloučeniny 1, 1' a 2 podle tohoto vynálezu mají zřetelně lepší terapeutickou účinnost in vivo na gramnegativní bakterie včetně Pseudomonas aeruginosa ve srovnání se sloučeninou D.

P ř í k l a d C

(Terapeutická účinnost in vivo)

Sloučeniny 1 a 2 a sloučenina D byly testovány následujícím způsobem na terapeutické účinnosti u vzestupné infekce ledvin způsobené Pseudomonas aeruginosa č. 12 u myši. V tabulce III jsou získané výsledky (ED_{50} :mg/kg).

Experimentální metoda:

Semičí myši (ddY-S), které váží 22 až 30 g, se anestetizují intravenosní injekcí pentobarbitelu sodného dávkou 50 mg/kg. Malým nadpupečním řezem se infikuje močový měchýř

0,1 ml (zředění 1:10 000) *Pseudomonas aeruginosa* č. 12, který se kultivuje 20 hodin v trypto-sojovém médiu, pomocí 0,25 ml injekce s 0,25 mm jehlou. Myšim se zabrání v přístupu k pitné vodě v době od jednoho dne před do jednoho dne po infekci. Myši se léčí dvakrát denně po dobu 3 dnů počínaje dnem infekce. Pátého dne po infekci se ledviny odeberou, aby se mohla zjistit přítomnost bakterií, přičemž se rozřízou a vloží se na King A ager, kde se inkubují přes noc při 37 °C. Jestliže se nenaleznou žádné bakterie, je to považováno za ochranu před vzestupnou infekcí ledvin. Hodnoty ED₅₀ se vypočtou probatorní (zjišťovací) analýzou.

Tabulka III

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

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

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

Příklad D

(Akutní toxicita)

Roztok, který obsahuje sloučeniny 1 až 4 a B až J v různých koncentracích, se podává orálně myším samcům (ddY) (4 až 8 v každé skupině) v dávce 0,1 ml na 10 g tělesné hmotnosti. Po 7 dnech se spočte počet mrtvých myší. Hodnota střední lethální dávky (LD₅₀, mg/kg) se počítá podle metody Behrens-Kaerber. Výsledky jsou udány v tabulce IV.

Tabulka IV

Akutní toxicita u myší

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

⁺ Vypočteno pro karboxylovou kyselinu.

Z výsledků, které jsou uvedeny v tabulce IV, lze vyvodit následující závěry.

1. Sloučeniny 1 až 4 podle tohoto vynálezu mají mimořádně nízkou toxicitu.

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

Příklad E

(Subakutní toxicita)

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

U skupiny, které byla podána sloučenina 1 podle tohoto vynálezu, nebyly nalezeny žádné abnormality, pokud jde o tělesnou hmotnost, hematologické zkoumání a histopatologické pozorování, vzhledem ke kontrolní skupině. To demonstruje vysokou bezpečnost sloučeniny 1.

Příklad F

(Hladina v plasmě)

Dvěma dospělým psům (Beagle), kteří váží po 12 kg, se orálně podá tobolka, která obsahuje sloučeninu 1, respektive 2 v dávce 25 mg/kg spolu se 200 ml mléka. Vzorky krve se odebírají žilou od obou psů po 0,5, 1, 2, 3, 6, 8 a 10 hodinách po podání. Vzorky se individuálně centrifugují, aby se oddělila plasma.

Hladina drogy se stanoví na deskách s tenkou vrstvou za použití *Escherichia coli* Kp jako indikačního organismu.

Získané výsledky jsou uvedeny v tabulce V.

Tabulka V

Hladina v plasmě

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

Poznámka: Čísla v tabulce V udávají hladinu v plasmě (v $\mu\text{g/ml}$).

nd = nedetekovatelné

Z výsledků v tabulce V lze odvodit následující:

1. Sloučeniny 1 a 2 podle tohoto vynálezu se v těle dobře adsorbují při orálním podávání. Hladina těchto sloučenin v plasmě je udržována na vysoké hodnotě poměrně dlouhou dobu.

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

2. Sloučeniny 1 a 2 podle tohoto vynálezu mají tak vysoké hladiny v plasmě a takové antibakteriální účinnosti, že při nízkém dávkování dávají nejlepší výsledky při léčbě systémových infekcí způsobených různými bakteriemi.

Příklad G

[Vylučování močí (urinární sekrece)]

Moč, vylučovaná psy z příkladu F, byla shromažďována po dobu 24 hodin. Sloučeniny 1 a 2 ve shromažďované moči byly stanovovány stejnou metodou jako v příkladu F. Výsledky jsou uvedeny v tabulce VI.

Tabulka VI

Vylučování močí

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

Z výsledků, které jsou uvedeny v tabulce VI, lze vidět následující.

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

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

3. Sloučeniny 1 a 2 podle tohoto vynálezu vykazují nejlepší účinky při nízkých dávkách při léčbě infekcí močových cest způsobených různými bakteriemi.

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

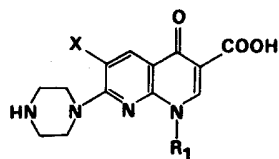
Naproti tomu jsou známé sloučeniny A a C zřetelně horší v antibakteriální účinnosti in vitro a také in vivo na gram-pozitivní i gram-negativní bakterie, jak ukazují tabulky I a II.

Sloučenina D je zřetelně horší než sloučeniny 1, 1' a 2 podle tohoto vynálezu v terapeutických účincích proti vzestupné infekci ledvin způsobené *Pseudomonas aeruginosa*.

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

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby 1-etyl nebo vinyl-6-halogen-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazinyl)-1,8-naftyridin-3-karboxylové kyseliny obecného vzorce I



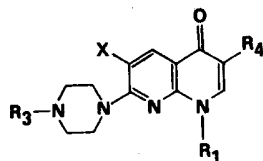
(I),

v němž

X znamená atom fluoru nebo chloru a

R₁ znamená etylovou nebo vinylovou skupinu a

jejích netoxických farmaceuticky přijatelných solí; vyznačující se tím, že se odstraní chránící skupina R₃ a/nebo hydrolyzuje skupina R₄ ve sloučenině obecného vzorce a



(a),

v němž

a R₁ mají shora uvedený význam a

R₄ znamená karboxylovou skupinu, skupinu -COOR, kyanovou skupinu, karbamoylovou skupinu, amidinovou skupinu nebo skupinu -C(=NH)OR, R znamená alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, a

R₃ znamená atom vodíku nebo chránící skupinu, s výjimkou případu, kdy R₄ znamená karboxylovou skupinu a R₃ znamená atom vodíku,

popřípadě se převede reakční produkt na jeho netoxické farmaceuticky přijatelné soli.

2. Způsob podle bodu 1 pro výrobu sloučeniny obecného vzorce I, v němž R₁ a X mají význam uvedený v bodě 1, a jejích netoxických farmaceuticky přijatelných solí, vyznačující se tím, že se odstraní chránící skupina R₃ a/nebo hydrolyzuje skupina R₄ ve sloučenině obecného vzorce a v němž X, R₁ a R₃ mají význam uvedený v bodě 1 a R₄ znamená karboxylovou skupinu nebo skupinu -COOR, přičemž R má význam uvedený v bodě 1, s výjimkou případu, kdy R₄ znamená karboxylovou skupinu a R₃ znamená atom vodíku, a popřípadě se převede reakční produkt na jeho netoxické farmaceuticky přijatelné soli.

3. Způsob podle bodu 1 pro výrobu sloučeniny obecného vzorce I, v němž X znamená atom fluoru a R_1 znamená etylovou skupinu, a jejích netoxických farmaceuticky přijatelných solí, vyznačující se tím, že se odstraní chránicí skupina R_3 a/nebo hydrolyzuje skupina R_4 ve sloučenině obecného vzorce a, v němž X znamená atom fluoru a R_1 znamená etylovou skupinu, R_4 znamená karboxylovou skupinu nebo skupinu -COOR, přičemž R má význam uvedený v bodě 1, a R_3 má význam uvedený v bodě 1, s výjimkou případu, kdy R_4 znamená karboxylovou skupinu a R_3 znamená atom vodíku, a popřípadě se převede reakční produkt na jeho netoxické farmaceuticky přijatelné soli.

4. Způsob podle bodu 1 pro výrobu sloučeniny obecného vzorce I, v němž X znamená atom fluoru a R_1 znamená vinylovou skupinu, a jejích netoxických farmaceuticky přijatelných solí, vyznačující se tím, že se odstraní chránicí skupina R_3 solvolýzou zahrnující hydrolyzu a/nebo se hydrolyzuje skupina R_4 ve sloučenině obecného vzorce a, v němž X znamená atom fluoru a R_1 znamená vinylovou skupinu, R_4 znamená karboxylovou skupinu nebo skupinu -COOR, přičemž R má význam uvedený v bodě 1, a R_3 je chránicí skupina, která může být odstraněna solvolýzou zahrnující hydrolyzu, s výjimkou případu, kdy R_4 znamená karboxylovou skupinu a R_3 znamená atom vodíku, a popřípadě se převede reakční produkt na jeho netoxické farmaceuticky přijatelné soli.