



(12) Ausschließungspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) DD (11) 228 256 A5

4(51) C 07 D 403/04

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) AP C 07 D / 265 685 0

(22) 26.07.84

(44) 09.10.85

(31) 138,000/83

(32) 27.07.83

(33) JP

117,266/84

06.06.84

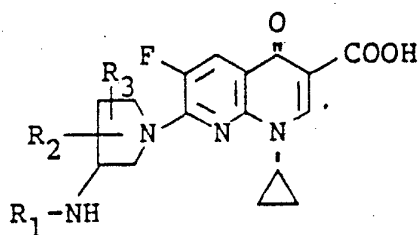
(71) siehe (73)

(72) Matsumoto, Jun-ichi; Nakamura, Shinichi; Miyamoto, Teruyuki; Hitoshi, Uno, JP

(73) Dainippon Pharmaceutical Co., Ltd., Higashi-ku, Osaka, JP

(54) Verfahren zur Herstellung von 1,8-Naphthyridinderivaten

(57) Es werden 1,8-Naphthyridinderivate der Formel:



worin R_1 , R_2 und R_3 gleich oder verschieden sind und jeweils für Wasserstoff oder Niedrigalkyl mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen stehen, Ester und Salze sowie Verfahren zur Herstellung dieser Verbindungen beschrieben. Diese Verbindungen zeigen eine ausgezeichnete antibakterielle Aktivität und sie sind als antibakterielle Mittel geeignet.

Vertreter: Internationales Patentbüro Berlin
Wallstraße 23-24, DDR-1020 Berlin

Anmelder: Dainippon Pharmaceutical Co., Ltd.
25, Dosho-machi, 3-chome, Higashi-ku
Osaka, Japan

Titel der Erfindung:

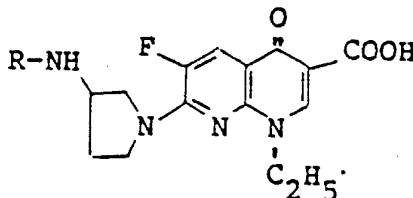
Verfahren zur Herstellung von 1,8-Naphthyridin-
derivaten

Anwendungsgebiet der Erfindung:

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung neuer
1,8-Naphthyridinverbindungen mit extrem hohen antibakteriel-
len Aktivitäten.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen:

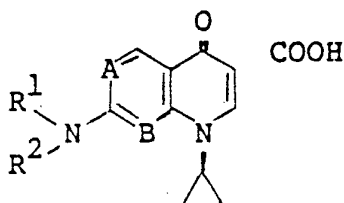
Die US-Patentschrift 4 341 784 beschreibt die folgenden Ver-
bindungen mit antibakterieller Aktivität.



worin R für Methyl, Ethyl oder Propyl steht.

Andererseits wird in der US-Patentschrift 4 382 937 beschrie-
ben, daß Verbindungen, bei denen die Ethylgruppe der 1-Stel-
lung von 1,8-Naphthyridin der vorstehenden Formel in die
Vinylgruppe umgewandelt worden ist, eine antibakterielle
Aktivität haben.

In der veröffentlichten europäischen Patentanmeldung 49355 wird die folgende allgemeine Formel:



beschrieben. Bezüglich der in dieser Formel angegebenen Grup-

pierung $\begin{matrix} R^1 \\ \diagdown \\ N- \\ \diagup \\ R^2 \end{matrix}$ liegt keinerlei Offenbarung darüber vor, daß

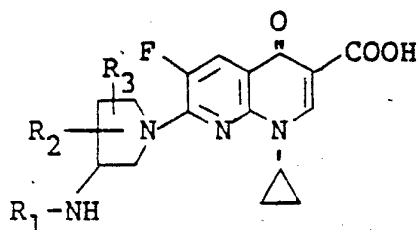
diese eine aminosubstituierte Pyrrolidinygruppe und eine amino- und alkylsubstituierte Pyrrolidinygruppe sein könnte.

Ziel der Erfindung:

Der vorliegenden Erfindung liegt das Ziel zugrunde, neue 1,8-Naphthyridinverbindungen (I) mit hoher antibakterieller Aktivität sowohl gegenüber Gram-positiven Bakterien als auch gegenüber Gram-negativen Bakterien sowie Ester und pharmazeutisch annehmbare Salze davon und für die Herstellung dieser neuen Verbindungen geeignete Verfahren zur Verfügung zu stellen. Durch die Erfindung soll auch ein Arzneimittel zur Verfügung gestellt werden, das eine antibakteriell wirksame Menge einer Verbindung der allgemeinen Formel I, eines Esters und/oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes davon enthält.

Darlegung des Wesens der Erfindung:

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 1,8-Naphthyridinderivaten der Formel:



(I)

worin R_1 , R_2 und R_3 , die gleich oder verschieden sein können, jeweils für Wasserstoff oder Alkyl mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen stehen, sowie der Ester und pharmazeutisch annehmbaren Salze davon.

Es hat sich gezeigt, daß die erfindungsgemäß herstellbaren Verbindungen gegenüber den vorstehend genannten Verbindungen hinsichtlich ihrer antibakteriellen Aktivität in überraschender Weise überlegen sind.

Die Salze der Verbindungen der Formel (I) oder ihrer Ester können alle beliebigen Salze sein, die aus den Verbindungen der Formel (I) oder ihren Estern mit pharmazeutisch annehmbaren Säuren oder Basen gebildet werden. Diese Salze leiten sich von organischen Säuren, wie Essigsäure, Milchsäure, Bernsteinsäure, Methansulfonsäure, Maleinsäure, Malonsäure oder Glucosäure, von Aminosäuren, wie Asparaginsäure oder Glutaminsäure, von anorganischen Säuren, wie Salzsäure oder Phosphorsäure, Metallsalzen (z.B. von Natrium, Kalium, Zink, Silber etc.), oder Salzen organischer Basen.

Die Ester der Verbindungen der Formel (I) umfassen nicht nur die substituierten oder unsubstituierten aliphatischen Ester, insbesondere die Niedrig-Alkylester mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, z.B. den Methyl- oder Ethylester, sondern auch Ester, die durch Hydrolyse oder enzymatische Hydrolyse leicht in vivo in die Verbindungen (I) umgewandelt werden können, z.B. den Pivaloyloxymethylester, Ethoxycarbonyloxyethylester, die Aminoethylester (z.B. Dimethylaminoethylester, 1-Piperidinylethylester etc.), 5-Indanylester, Phthalidylester oder die Hydroxyalkylester (z.B. 2-Hydroxyethylester, 2,3-Dihydroxypropylester etc.).

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch als Hydrate vorliegen. Auch diese Hydrate sollen in die erfindungsgemäßen Verbindungen eingeschlossen sein.

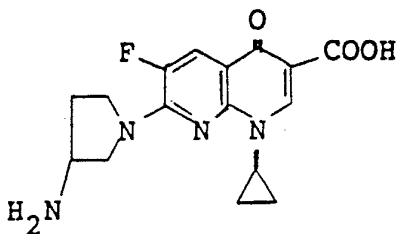
Die Verbindungen der Formel (I) und ihre Ester und Salze werden nachstehend als erfindungsgemäße Verbindungen bzw. erfindungsgemäß herstellbare Verbindungen bezeichnet.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen haben mindestens ein asymmetrisches Kohlenstoffatom auf ihrem Pyrrolidinring und liegen daher in optisch aktiven Formen vor. Das D-Isomere, das L-Isomere sowie die Gemische davon mit Einschluß des razemischen Gemisches sollen alle in die vorliegende Erfindung eingeschlossen sein.

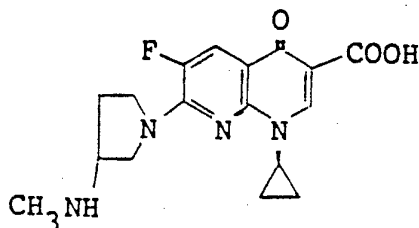
Die erfindungsgemäßen Verbindungen umfassen auch solche Verbindungen, die zwei asymmetrische Kohlenstoffatome auf dem Pyrrolidinring haben. Daher können solche Verbindungen gemäß der Erfindung als Stereoisomere mit verschiedener Konfiguration vorliegen. Auch diese Stereoisomere sollen unter die erfindungsgemäßen Verbindungen fallen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) schließen als bevorzugte Verbindungen die folgenden ein:

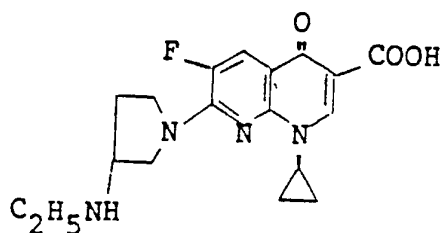
7-(3-Amino-1-pyrrolidinyl)-1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure (nachstehend als Verbindung 1 bezeichnet):



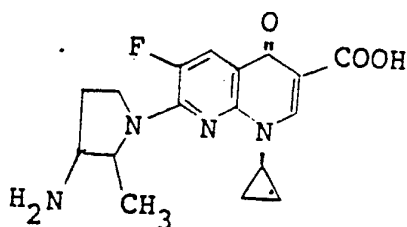
1-Cyclopropyl-6-fluor-7-(3-methylamino-1-pyrrolidinyl)-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure (nachstehend als Verbindung 2 bezeichnet):



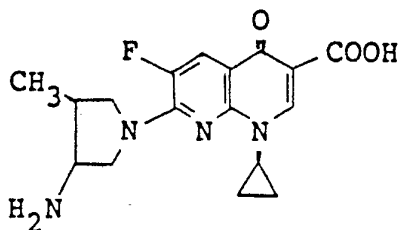
1-Cyclopropyl-7-(3-ethylamino-1-pyrrolidinyl)-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure:



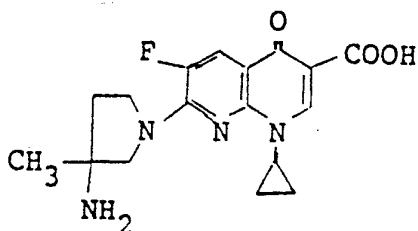
7-(3-Amino-2-methyl-1-pyrrolidinyl)-1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure:



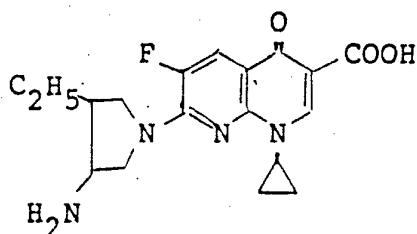
7-(3-Amino-4-methyl-1-pyrrolidinyl)-1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure (nachstehend als Verbindung 3 bezeichnet):



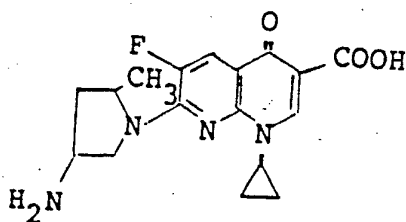
7-(3-Amino-3-methyl-1-pyrrolidinyl)-1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure (nachstehend als Verbindung 4 bezeichnet):



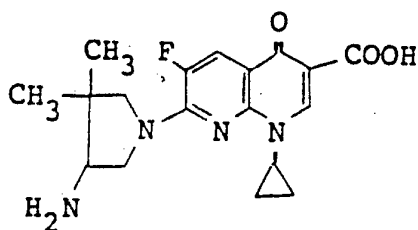
7-(3-Amino-4-ethyl-1-pyrrolidinyl)-1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure:



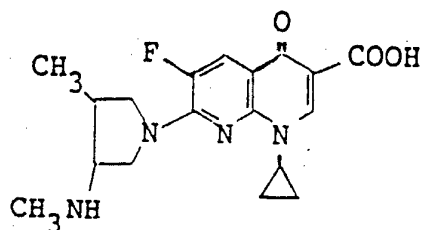
7-(4-Amino-2-methyl-1-pyrrolidinyl)-1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure:



7-(3-Amino-4,4-dimethyl-1-pyrrolidinyl)-1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure:



1-Cyclopropyl-6-fluor-7-(3-methyl-4-methylamino-1-pyrrolidinyl)-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure:



Die Niedrigalkylester mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen der obigen Verbindungen und die pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalze dieser Verbindungen, z.B. die Hydrochloride und Methansulfonate, sind gleichfalls geeignet.

Von diesen Verbindungen werden die folgenden Verbindungen besonders bevorzugt:

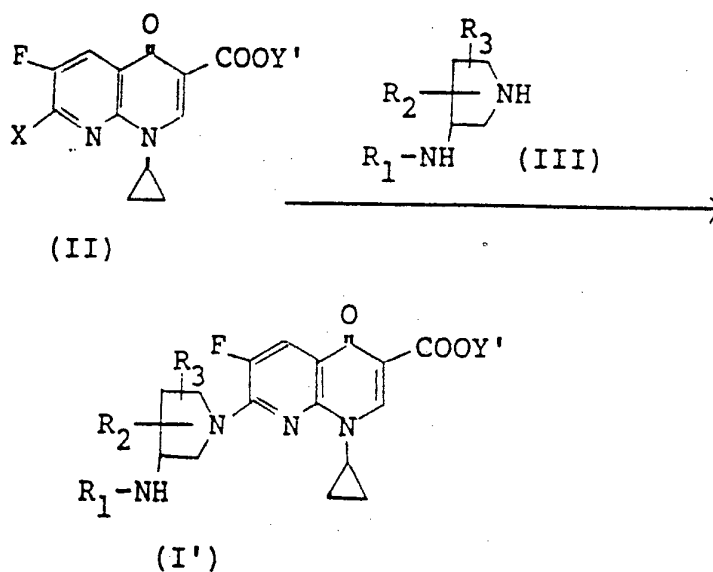
7-(3-Amino-1-pyrrolidinyl)-1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure (Verbindung 1),
1-Cyclopropyl-6-fluor-7-(3-methylamino-1-pyrrolidinyl)-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure (Verbindung 2),
7-(3-Amino-4-methyl-1-pyrrolidinyl)-1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure (Verbindung 3),
7-(3-Amino-3-methyl-1-pyrrolidinyl)-1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure (Verbindung 4)

und die Hydrochloride und die Niedrigalkylester mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen der obigen Verbindungen.

Nachfolgend werden die Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen beschrieben.

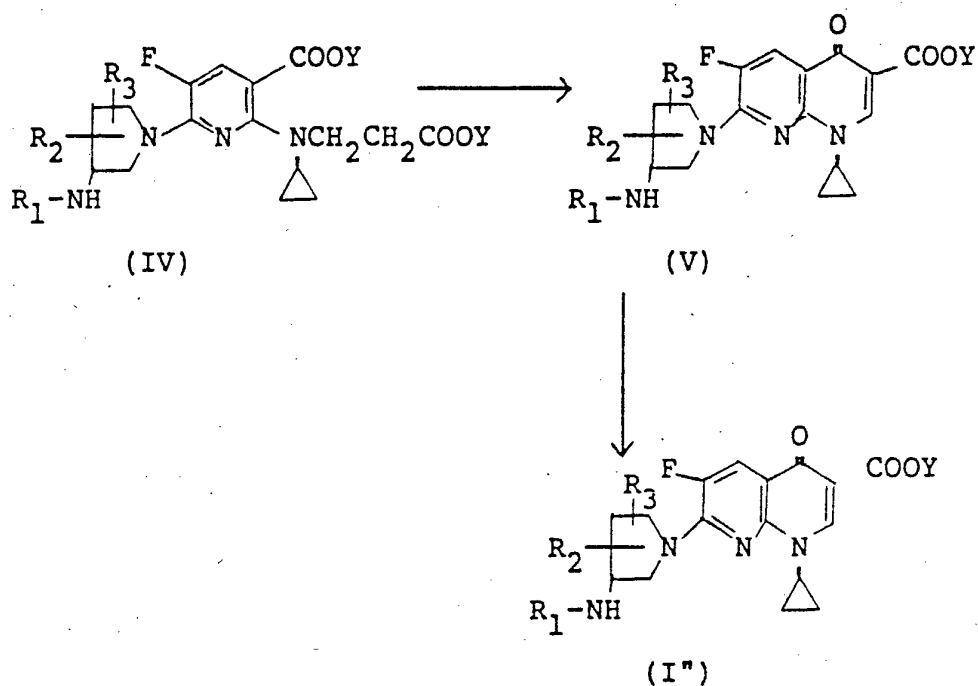
Als Hauptmethoden zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen können die folgenden Prozesse A, B, C und D aufgeführt werden. Diese Prozesse werden anhand ihres Reaktionsschemas erläutert.

A. Verschiebung durch Pyrrolidinderivate (Reaktion A)

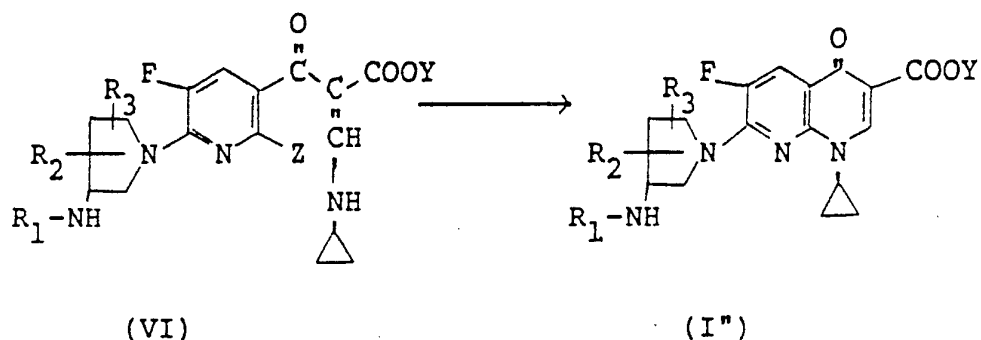


worin X eine reaktive Gruppe ist, die durch ein Stickstoffatom in einem Pyrrolidinring mit einem Wasserstoffatom in 1-Stellung des Rings austauschbar ist und Y' Wasserstoff oder eine aliphatische Gruppe ist.

B. Prozeß auf dem Wege über die Dieckmann-Reaktion (Reaktion B)

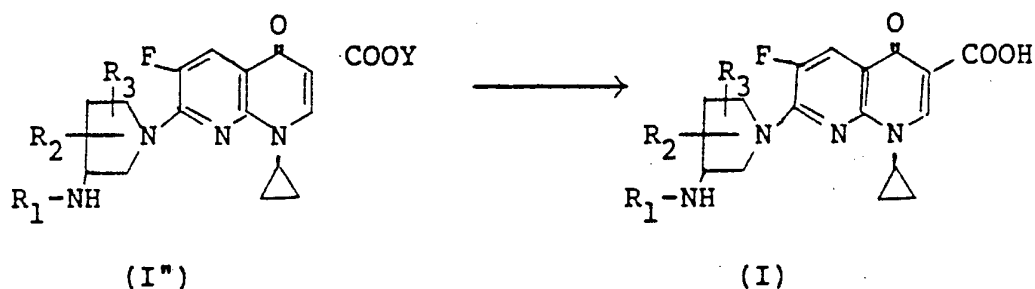


C. Cyclisierung von β -Aminoacrylaten (Reaktion C)



worin Z für Halogen steht.

D. Hydrolyse (Reaktion D)

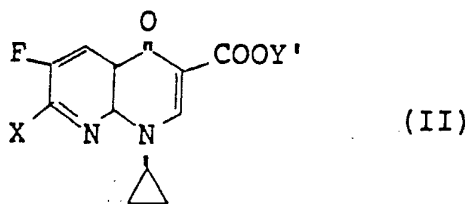


In den vorstehenden Reaktionsschemen A, B, C und D können die Gruppen R_1 , R_2 und R_3 gleich oder verschieden sein. Sie stehen jeweils für Wasserstoff oder eine Niedrigalkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, während Y für eine substituierte oder unsubstituierte aliphatische Gruppe, vorzugsweise eine Niedrigalkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, steht.

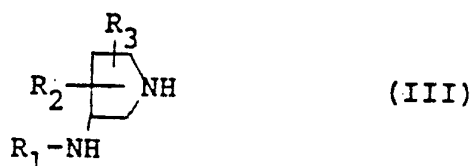
Die Reaktionen A, B, C und D werden nachstehend vollständiger beschrieben.

Verfahren A: Verschiebung durch Pyrrolidinderivate (Reaktion A)

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in der Weise hergestellt werden, daß man eine Carbonsäure der Formel:



worin X eine reaktive Gruppe ist, die durch ein Stickstoffatom in einem Pyrrolidinring mit einem Wasserstoffatom in 1-Stellung des Rings austauschbar ist, und Y' für Wasserstoff oder eine aliphatische Gruppe steht, oder ihren Ester, vorzugsweise einen Niedrigalkylester mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, mit einem Pyrrolidinderivat der Formel:



worin R₁, R₂ und R₃ die vorstehenden Definitionen haben, umgesetzt.

Die durch X in der Formel (II) angegebenen reaktiven funktionellen Gruppen sind Arylsulfonyl, Niedrigalkylsulfonyl mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, Halogen, Niedrigalkoxy mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, Niedrigalkylthio mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, Niedrigalkylsulfinyl mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, Arylsulfonyloxy, Niedrigalkylsulfonyloxy mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen oder dergleichen, wovon Toluolsulfinyl, Toluolsulfonyl und Halogen besonders bevorzugt werden.

Die Reaktion der Verbindung (II) mit der Verbindung (III) wird in einem inerten Lösungsmittel, das dazu imstande ist, diese Verbindungen mindestens teilweise aufzulösen, bei 20 bis 180°C, vorzugsweise 30 bis 150°C, über 5 bis 120 min, gewöhnlich 20 bis 60 min, unter Rühren durchgeführt.

Das bei der Reaktion verwendete Lösungsmittel sollte entsprechend den Eigenschaften der zu verwendenden Ausgangsmaterialien ausgewählt werden. Beispiele für inerte Lösungsmittel sind aliphatische Alkohole, wie Ethanol oder Propanol, aromatische Kohlenwasserstoffe, wie Benzol oder Toluol, Halogenalkane, wie Dichlorethan oder Chloroform, Ether, wie Tetrahydrofuran, Dioxan oder Diphenylether, Acetonitril, Dimethylsulfoxid und Dimethylformamid. Sie können entweder allein oder in Kombination miteinander verwendet werden.

Die obengenannten Lösungsmittel können auch erforderlichenfalls bei den später beschriebenen Prozessen B, C und D verwendet werden.

Die Verbindung (III) wird in einer Menge verwendet, die derjenigen der Verbindung (II) äquivalent ist oder dazu geringfügig im Überschuß vorliegt. Je nach dem Typ der funktionellen Gruppe X in der Verbindung (II) führt die Reaktion zu einer Säure, wie Salzsäure, als Nebenprodukt. In einem solchen Falle wird die Reaktion im allgemeinen in Gegenwart eines Säureakzeptors durchgeführt, doch kann die Verbindung (III) im Überschuß eingesetzt werden, um ihrerseits als Säureakzeptor zu dienen. Beispiele für Säureakzeptoren sind Basen, wie Natriumbicarbonat, Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat, Triethylamin, Pyridin oder Picolin.

Bei dieser Reaktion kann eine Verbindung (III) verwendet werden, bei der der Aminosubstituent durch eine Schutzgruppe, wie sie im allgemeinen in der Chemie von β -Lactamantibiotika, Peptiden oder Nukleinsäuren verwendet wird, geschützt wird. Danach kann die Schutzgruppe des Reaktionsprodukts in üblicher Weise entfernt werden. Als Schutzgruppen können alle beliebigen

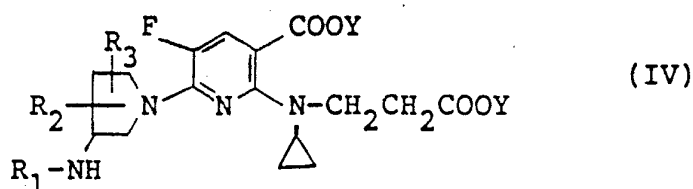
gen Schutzgruppen verwendet werden, sofern sie ohne Beschädigung der Struktur der erfindungsgemäßen Verbindungen, die durch die Reaktion A gebildet werden, entfernt werden können.

Spezielle Beispiele der Schutzgruppen sind Acylgruppen, z.B. Formyl, Acetyl oder Trifluoracetyl, substituierte oder unsubstituierte Alkoxy-carbonylgruppen, wie Ethoxycarbonyl, β -Jod-ethoxycarbonyl, β, β, β -Trichlorethoxycarbonyl, t-Butoxycarbonyl, β -(p-Toluolsulfonyl)-ethoxycarbonyl, Benzyloxycarbonyl oder p-Methoxybenzyloxycarbonyl, Vinyloxycarbonyl, Methylgruppen, die durch Phenyl oder Benzyloxy substituiert sind, wie Benzyl, Trityl oder Benzyloxymethyl, Alkylsilylgruppen, wie Trimethylsilyl oder t-Butyldimethylsilyl, Arylsulfonylgruppen, wie p-Toluolsulfonyl, o-Nitrophenylsulfonyl, Tetrahydropyran-yl, Diphenylphosphinyl.

Die Ausgangsverbindungen (II) können nach den in den nachstehend angegebenen Referenzbeispielen 1, 10 und 11 beschriebenen Methoden hergestellt werden. Die Ausgangsverbindungen (III), die neu sind, werden nach den in den Referenzbeispielen 2 bis 9 beschriebenen Methoden hergestellt.

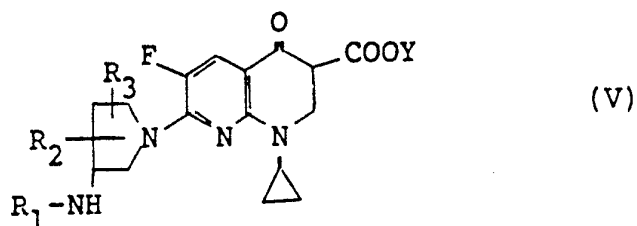
Verfahren B: Verfahren über die Dieckmann-Reaktion (Reaktion B)

Die Ester der erfindungsgemäßen Verbindungen (I) werden auch durch Cyclisierung eines Pyridinderivats der Formel:



worin Y für die gleiche oder eine verschiedene aliphatische Gruppe steht und R_1 , R_2 und R_3 wie oben definiert sind, in

Gegenwart einer üblicherweise bei der Dieckmann-Reaktion verwendeten Base hergestellt, wodurch eine Verbindung der Formel:



worin R_1 , R_2 und R_3 die obigen Definitionen haben, erhalten wird. Danach wird die Verbindung (V) dehydriert.

Bei der Herstellung der Verbindung (V) wird die Ausgangsverbindung (IV) intramolekular in einem Lösungsmittel in Gegenwart einer Base, z.B. metallischem Natrium, Natriumhydrid, Natriumethoxid oder Kalium-tert.-butoxid, cyclisiert, um die Verbindung (V) zu liefern. Die Reaktion schreitet wirksamer durch Zugabe einer kleinen Menge eines Alkohols, z.B. Methanol, Ethanol, tert.-Butylalkohol oder dergleichen, fort. Die bevorzugten Lösungsmittel für diese Reaktion sind aromatische Kohlenwasserstoffe, wie Benzol oder Toluol, Ether, wie Dioxan, Tetrahydrofuran, 1,2-Dimethoxyethan oder Diethylenglykoldimethylether, und Alkohole, wie tert.-Butylalkohol. Obgleich hinsichtlich der Reaktionstemperatur keine besonderen Beschränkungen bestehen, wird üblicherweise eine Temperatur im Bereich von 10 bis 180°C bevorzugt.

Um die Verbindung (V) zu dehydrieren, wird sie über eine kurze Zeitspanne mit einem üblicherweise verwendeten Dehydrierungsmittel, wie 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon (DDQ), Tetrachlor-1,2-benzochinon (Chloranil), Tetracyanoethylen, Palladium-Kohle, Brom, N-Bromsuccinimid (NBS), Mangandioxid oder Selendioxid in einem inerten Lösungsmittel (z.B. einem aromatischen Kohlenwasserstoff, wie Benzol, Toluol oder Xylol, Ethylacetat, einem Ether, wie Dioxan, einem aliphatischen Alkohol, wie Ethanol oder tert.-Butylalkohol, Dimethylformamid etc.) bei etwa 20 bis 200°C umsetzen gelassen. Alternativ ist es auch möglich, die Verbindung (V) durch direktes

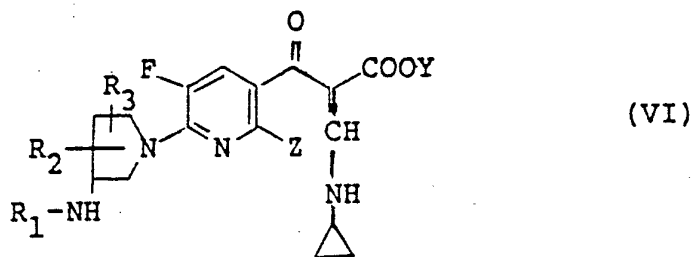
Erhitzen auf eine Temperatur oberhalb ihres Siedepunktes oder gerade auf 50 bis 250°C in einem inerten Lösungsmittel, wie einem aromatischen Kohlenwasserstoff, wie Benzol oder Toluol, einem aliphatischen Alkohol, wie Ethanol, einem aliphatischen Kohlenwasserstoff, wie n-Hexan, einem Halogenalkan, wie Tetrachlorkohlenstoff, Dimethylformamid, einem Ether, wie Dioxan oder Diphenylether, oder dergleichen zu dehydrieren.

Bei dieser Reaktion wird es bevorzugt, daß bei der in der ersten Stufe der Reaktion verwendeten Verbindung (IV) der Aminsubstituent der Pyrrolidingruppierung mit einer Schutzgruppe, wie oben im Zusammenhang mit dem Verfahren A beschrieben, geschützt wird und sodann in üblicher Weise nach beendeter Reaktion die Schutzgruppe abgespalten wird.

Die Ausgangsverbindungen (IV) werden nach der im Referenzbeispiel 12 beschriebenen Methode hergestellt.

Verfahren C: Cyclisierung von β -Aminoacrylaten (Reaktion C)

Die Ester der erfindungsgemäßen Verbindungen (I) können auch durch Cyclisierung eines β -Aminoacrylats der Formel:



worin Z für Halogen steht und R_1 , R_2 , R_3 und Y die obigen Definitionen haben, in Gegenwart einer Base hergestellt werden.

Diese Reaktion wird dadurch durchgeführt, daß die Verbindung (VI) in einem inerten Lösungsmittel, wie einem aliphatischen Alkohol, wie Ethanol, Isopropylalkohol oder tert.-Butylalkohol, einem Ether, wie Dioxan, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid,

N-Methylpyrrolidon etc., in Gegenwart einer Base (z.B. einem Metallhydroxid, wie Natrium- oder Kaliumhydroxid, Metallcarbonat, wie Natrium- oder Kaliumcarbonat, einem Metallbicarbonat, wie Natrium- oder Kaliumbicarbonat, Natriumhydrid, Natriumethoxid, Kalium-tert.-butoxid, Butyllithium, Triethylamin, 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undecen-7 (DBU) oder dergleichen) intramolekular cyclisiert wird. Die Reaktionstemperatur liegt gewöhnlich im Bereich von -20 bis 150°C, vorzugsweise -10 bis 100°C.

Es wird bevorzugt, daß die in der Reaktion C verwendete Verbindung (VI) in einer Form eingesetzt wird, bei der der Aminosubstituent des Pyrrolidinrings wie oben im Zusammenhang mit der Reaktion B geschützt ist. Danach wird in üblicher Weise nach Beendigung der Reaktion die Schutzgruppe des Produkts abgespalten.

Die Ausgangsverbindungen (VI) werden nach dem im Referenzbeispiel 13 beschriebenen Verfahren hergestellt.

Die Ester der Verbindungen (I), die durch die oben beschriebenen Prozesse A, B und C hergestellt werden, können durch Hydrolyse gemäß der unten beschriebenen Reaktion D in die Verbindungen (I) (Carbonsäuren) umgewandelt werden. Die Verbindungen (I) können erforderlichenfalls durch herkömmliche Methoden verestert werden, wodurch die Ester der Verbindungen (I) erhalten werden.

D: Hydrolyse (Reaktion D)

Bei der Bildung der Verbindungen (I) durch Hydrolyse der Ester der Verbindungen (I) kann dies in der Weise erreicht werden, daß man die Ester mit Wasser kontaktiert. Die Umsetzung wird im allgemeinen in Gegenwart einer Säure oder einer Base durchgeführt, um die Reaktion zu beschleunigen und vervollständigen. Beispiele für geeignete Säuren sind anorganische Säuren, wie Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Jodwasserstoffsäure, Schwefelsäure und Phosphorsäure, und organische Säuren,

wie Essigsäure, Oxalsäure und Toluolsulfonsäure. Beispiele für geeignete Basen sind Metallhydroxide, wie Natrium- oder Bariumhydroxid, Metallcarbonate, wie Natrium- oder Kaliumcarbonat, und Natriumacetat. Die Hydrolyse wird im allgemeinen in Wasser durchgeführt, doch kann sie im allgemeinen auch in einem wäßrigen Lösungsmittel (z.B. Ethanol, Dioxan, Ethylenglykoldimethylether, Benzol, Pyridin, Essigsäure etc.) durchgeführt werden. Die Reaktionstemperatur liegt vorzugsweise im Bereich von 20 bis 150°C.

Die pharmazeutisch annehmbaren Salze der Verbindung (I) oder ihrer Ester werden in der Weise hergestellt, daß man die Verbindung (I) oder ihren Ester mit einer Säure oder die Verbindung (I) mit einer Base oder einem Metallsalz behandelt. Beispiele für geeignete Säuren sind Salzsäure, Phosphorsäure, Essigsäure, Milchsäure, Bernsteinsäure, Methansulfonsäure, Maleinsäure, Malonsäure, Gluconsäure, Aspartinsäure und Glutaminsäure. Beispiele für geeignete Basen oder Metallsalze sind Metallhydroxide, wie Natrium- oder Kaliumhydroxid, Metallcarbonate, wie Natrium- oder Kaliumcarbonat, Zinkchlorid, Zinksulfat, Zinknitrat und Silbernitrat.

Die so hergestellten Verbindungen gemäß der Erfindung werden in herkömmlicher Weise isoliert und gereinigt. Je nach den Bedingungen der Isolierung und/oder Reinigung werden die Verbindungen in Form eines Salzes, einer freien Carbonsäure oder eines freien Amins erhalten. Diese Verbindungen können jedoch von einer Form in eine andere je nach dem jeweiligen Anwendungszweck umgewandelt werden. Somit werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in einer Form hergestellt, die dem jeweiligen Anwendungszweck genügt.

Wie oben erwähnt, gibt es einige erfindungsgemäße Verbindungen, die als Stereoisomere mit unterschiedlicher Konfiguration vorliegen. Diese Stereoisomere (cis- und trans-Formen) können durch herkömmliche Methoden, wie fraktionierte Kristallisation oder Chromatographie, isoliert werden. Wiederum ist es durch Verwendung der Verbindungen (III) der cis- oder

trans-Form als Ausgangsmaterial und durch Behandlung gemäß dem Prozeß A der vorliegenden Erfindung möglich, erfindungsgemäße Verbindungen mit der entsprechenden Konfiguration zu erhalten. Es gibt praktisch keine Unterschiede der antibakteriellen Aktivität zwischen diesen Stereoisomeren.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch in optisch aktiven Formen existieren, die gesondert durch bekannte optische Auflösungsmethoden erhalten werden können.

Die Verbindungen (I), ihre Ester und ihre Salze, die auf diese Weise erhalten werden, sind alle neue Verbindungen. Insbesondere die Verbindungen (I) haben eine ausgezeichnete antibakterielle Aktivität und sind daher als antibakterielle Mittel wertvoll. Die Verbindungen (I) und ihre Salze können nicht nur als Arzneimittel für den Menschen und für Tiere verwendet werden, sondern auch als Fischarzneimittel, Pflanzenschutzmittel und Nahrungsmittel-Konservierungsmittel. Andererseits sind die Ester der Verbindungen (I) als Ausgangsmaterialien für die Herstellung der Verbindungen (I) geeignet. Sie sind auch als antibakterielle Mittel geeignet, da sie ihrerseits eine hohe antibakterielle Aktivität aufweisen. Im Falle, daß der Ester leicht in vivo in die Verbindung (I) umgewandelt wird, zeigt er den gleichen antibakteriellen Effekt wie die Verbindung (I).

Die Dosis der erfindungsgemäßen Verbindungen bei Verabreichung an den Menschen sollte je nach dem Alter, dem Körpergewicht, den Symptomen, dem Verabreichungsweg, der Anzahl der Verabreichungen etc. eingestellt werden. Eine Tagesdosis von 5 mg bis 5 g, die einmal oder mehrfach täglich verabreicht wird, wird empfohlen. Die Verbindung kann oral oder parenteral verabreicht werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können als Pulver, so, wie sie erhalten werden, eingesetzt werden, werden aber gewöhnlich in Form einer pharmazeutischen Zubereitung zusammen mit pharmazeutisch annehmbaren Adjuvantien verabreicht. Spezielle

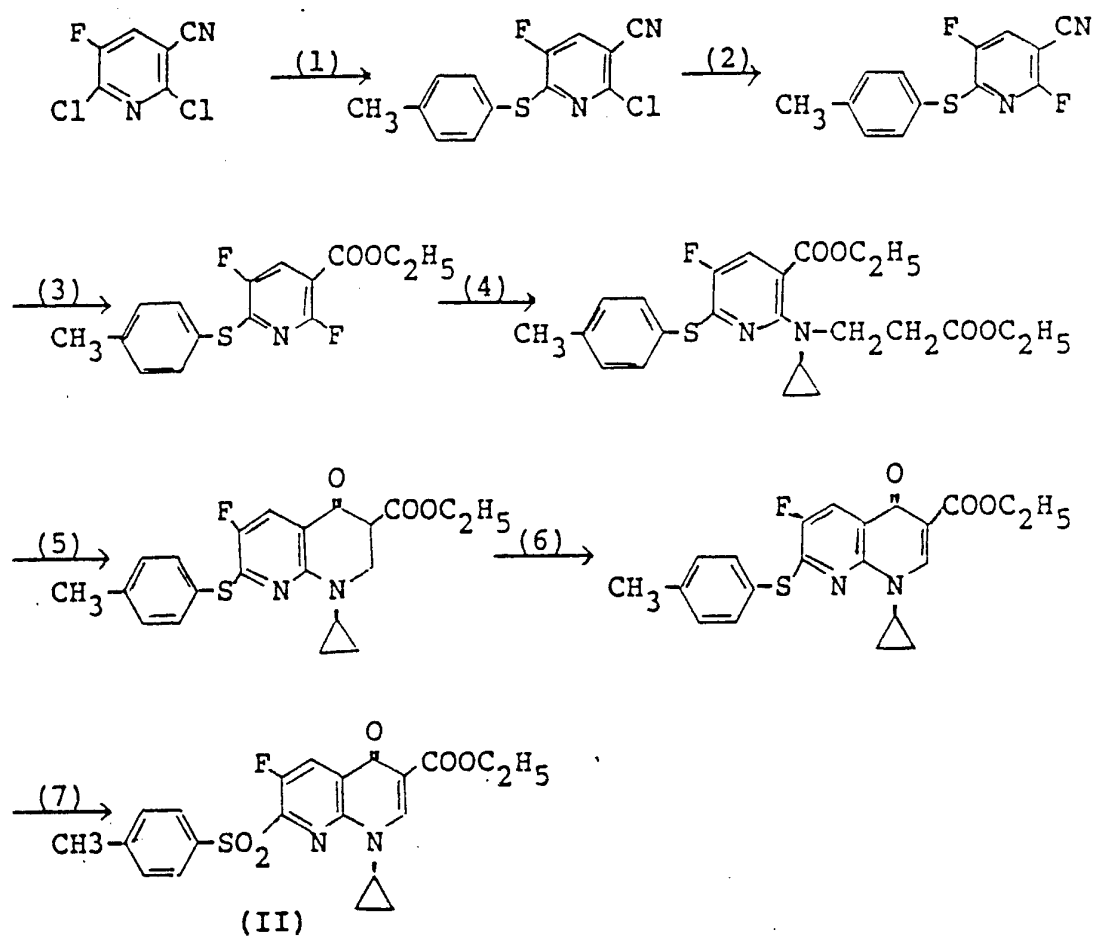
Beispiele sind Tabletten, Kapseln, Granulate, Feingranulate, Pulver, Sirups, Zubereitungen zur Injektion etc. Diese pharmazeutischen Zubereitungen werden in herkömmlicher Weise hergestellt. Adjuvantien für die orale Verabreichung sind diejenigen, die üblicherweise für pharmazeutische Zubereitungen verwendet werden und die sich mit den erfindungsgemäßen Verbindungen nicht umsetzen. Beispiele hierfür sind Stärke, Mannit, kristalline Cellulose, CMC-Na etc. Adjuvantien für injizierbare Zubereitungen sind diejenigen, die üblicherweise für injizierbare Zubereitungen verwendet werden, z.B. Wasser, isotonische Natriumchloridlösung, Glucoselösung, Transfusionslösung etc. Wenn die erfindungsgemäße Verbindung für die Injektion verwendet wird, dann kann sie für alle Injektionsformen, wie intravenöse, intramuskuläre und subkutane Injektionen, verwendet werden.

Die folgenden Beispiele 1 bis 16 und die Referenzbeispiele 1 bis 13 dienen dazu, das Herstellungsverfahren der erfindungsgemäßen Verbindungen zu erläutern.

Referenzbeispiel 1

Herstellung einer Ausgangsverbindung der Formel (II) zur Verwendung bei der Reaktion A:

Ethyl-7-(p-tolylsulfonyl)-1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphthyridin-3-carboxylat:



Die Nummern der unten beschriebenen Reaktionsstufen entsprechen den Nummern in dem obigen Schema.

(1) 2,6-Dichlor-5-fluornicotinnitril (32,5 g) in Ethanol (400 ml) wurde bei Raumtemperatur mit dem Kaliumsalz von p-Thiokresol, hergestellt aus p-Thiokresol (23,2 g) und Kaliumhydroxid (12,2 g), behandelt, um 2-Chlor-6-(p-tolylthio)-5-fluornicotinnitril (42,4 g), Fp 124 bis 125°C, zu erhalten.

(2) Zu einer Lösung der obigen Verbindung (36 g) in trockenem Dimethylsulfoxid (180 ml) wurde wasserfreies Kaliumfluorid (22,2 g) gegeben und das Gemisch wurde 1 h lang bei 130 bis 135°C unter Rühren erhitzt. Das Lösungsmittel wurde bei vermindertem Druck abgedampft und Wasser wurde zu dem Rückstand gegeben. Die resultierenden rohen Kristalle wurden aus

Ethanol umkristallisiert, wodurch 2,5-Difluor-6-(p-tolylthio)-nicotinnitril (30 g), Fp 120 bis 121°C, erhalten wurde.

(3) Die obige Verbindung (4 g) in absolutem Ethanol wurde mit trockenem Chlorwasserstoff behandelt, um Ethyl-2,5-difluor-6-(p-tolylthio)-nicotinat (3 g) zu ergeben.

(4) Ethyl-2,5-difluor-6-(p-tolylthio)-nicotinat (25 g), wie oben hergestellt, wurde in Dimethylformamid (400 ml) aufgelöst. Zu dieser Lösung wurde Ethyl-N-cyclopropylaminopropionat (25,4 g) und Natriumbicarbonat (14 g) gegeben und das Gemisch wurde 10 h bei 100 bis 110°C unter Rühren erhitzt. Das Lösungsmittel wurde bei vermindertem Druck abgedampft, Wasser wurde zu dem Rückstand gegeben und das Gemisch wurde mit Toluol extrahiert. Die Extrakte wurden mit verdünnter Salzsäure und sodann mit Wasser gewaschen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Nach Abdampfen des Toluols bei vermindertem Druck wurde Ethyl-6-(p-tolylthio)-2-[N-cyclopropyl-N-(2-ethoxycarbonyl)ethyl]-amino]-5-fluornicotinat (32 g) als viskoses Öl erhalten.

(5) Zu einer Lösung der obigen Verbindung (3,2 g) in trockenem Toluol (50 ml) wurde 65% Natriumhydrid (0,32 g) bei Raumtemperatur gegeben und das Gemisch wurde 10 min gerührt. Eine katalytische Menge von absolutem Ethanol wurde zu dem Gemisch gegeben und es wurde bei Raumtemperatur 2 h lang weitergerührt, wonach das Gemisch 1 h lang bei 50 bis 60°C erhitzt wurde. Nach Zugabe von Wasser wurde das Gemisch mit 10%iger wäßriger Essigsäure neutralisiert. Die organische Schicht wurde abgetrennt, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und das Toluol wurde unter vermindertem Druck abgedampft. Die resultierenden rohen Kristalle wurden aus n-Hexan-Isopropylether umkristallisiert, wodurch Ethyl-7-(p-tolylthio)-1-cyclopropyl-6-fluor-1,2,3,4-tetrahydro-4-oxo-1,8-naphthyridin-3-carboxylat (2,5 g), Fp 124 bis 125°C, erhalten wurde.

(6) Zu einer Lösung der obigen Verbindung (2,0 g) in Toluol (50 ml) wurde 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-p-benzochinon

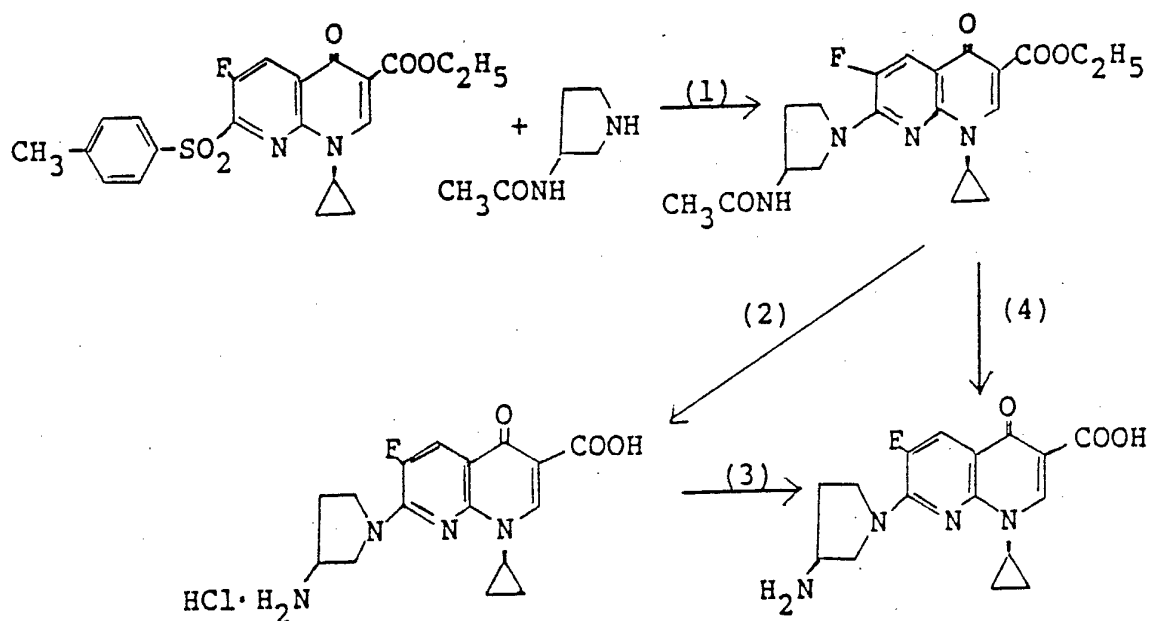
(1,25 g) gegeben und das Gemisch wurde bei Raumtemperatur 2 h lang und sodann bei 50 bis 60°C 1 h lang gerührt. Nach dem Abkühlen wurden die resultierenden Kristalle filtriert und in Chloroform aufgelöst. Die Lösung wurde mit 1N-Natriumhydroxidlösung und mit Wasser gewaschen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Das Chloroform wurde abgedampft und die resultierenden rohen Kristalle wurden aus Ethanol-Isopropylether umkristallisiert, wodurch Ethyl-7-(p-tolylthio)-1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphthyridin-3-carboxylat (1,7 g), Fp 186 bis 187°C, erhalten wurde.

(7) Die obige Verbindung (1,59 g) und m-Chlorperbenzoesäure (80%) (1,90 g) wurden in Chloroform (50 ml) aufgelöst und die Lösung wurde 30 min lang am Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen wurde die Lösung mit 2N-Natriumcarbonatlösung und sodann mit Wasser gewaschen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Chloroform wurde abgedampft und die resultierenden rohen Kristalle wurden aus Ethylacetat umkristallisiert, wodurch Ethyl-7-(p-tolylsulfonyl)-1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphthyridin-3-carboxylat (1,55 g), Fp 216 bis 218°C, erhalten wurde.

Die Ausgangsmaterialien (II), die in 3-Stellung ihres Naphthyridinrings andere Substituenten (-COOY') als -COOC₂H₅ haben, können gleichfalls in der oben beschriebenen Weise hergestellt werden.

Beispiel 1

Herstellung von 7-(3-Amino-1-pyrrolidinyl)-1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure (durch Substitutionsreaktion A):



Die unten angegebenen Nummern der Reaktionsstufen entsprechen den Nummern im obigen Schema.

(1) Ein Gemisch aus Ethyl-7-(p-tolylsulfonyl)-1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphthyridin-3-carboxylat (800 mg), 3-Acetylaminopyrrolidin (300 mg), Triethylamin (236 mg) und Ethanol (25 ml) wurde 2 h lang am Rückfluß gekocht. Nach Abdampfen des Lösungsmittels bei vermindertem Druck wurden die zurückgebliebenen rohen Kristalle aus Ethanol-Isopropylether umkristallisiert, wodurch Ethyl-7-(3-acetylamino-1-pyrrolidinyl)-1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphthyridin-3-carboxylat (600 mg), Fp 246 bis 248°C, erhalten wurde.

(2) Ein Gemisch der Verbindung (600 mg), hergestellt in (1), und 20%iger Salzsäure (10 ml) wurde 10 h am Rückfluß gekocht. Das Lösungsmittel wurde bei vermindertem Druck abgedampft und Ethanol wurde zu dem Rückstand gegeben. Die resultierenden Kristalle wurden filtriert, wodurch 7-(3-Amino-1-pyrrolidinyl)-1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure-hydrochlorid (460 mg), Fp 275 bis 280°C (Zers.), umkristallisiert aus Wasser-Ethanol, erhalten wurde.

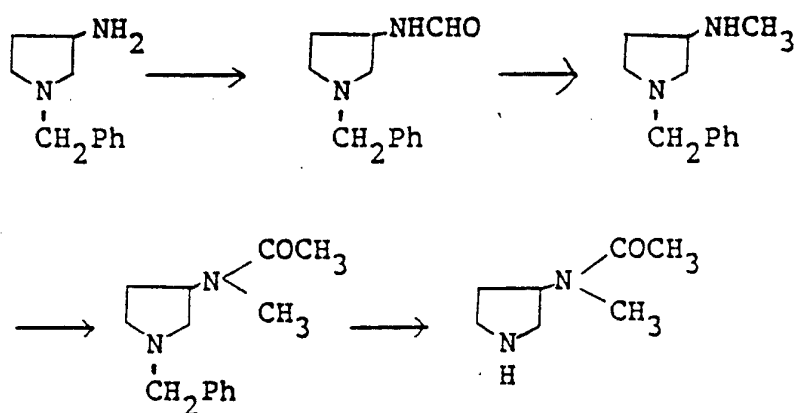
(3) Das obige Hydrochlorid (370 mg) wurde in Wasser (10 ml) aufgelöst. Zu dem Gemisch wurde wasserfreies Natriumacetat (870 mg) gegeben und die resultierenden Kristalle wurden filtriert, mit Wasser und sodann mit Ethanol gewaschen. Danach wurden sie bei etwa 110°C getrocknet, wodurch 7-(3-Amino-1-pyrrolidiny1)-1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure (320 mg), Fp 266 bis 267°C (Zers.), erhalten wurde.

(4) Ein Gemisch aus dem Ester (402 mg), erhalten in (1), und 10%iger Natriumhydroxidlösung (10 ml) wurde bei 90 bis 110°C 2 h lang unter Rühren erhitzt. Nach Neutralisation mit wäßriger Essigsäure wurden die resultierenden Kristalle filtriert. Die Kristalle wurden in 1N-Salzsäure (10 ml) aufgelöst, die Lösung wurde mit Aktivkohle behandelt und mit 1N-Natriumhydroxidlösung auf einen pH von 7 bis 8 eingestellt. Die resultierenden Kristalle wurden filtriert, mit Wasser und sodann mit Ethanol gewaschen und danach bei etwa 110°C getrocknet, wodurch 7-(3-Amino-1-pyrrolidiny1)-1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure (272 g), Fp 266 bis 267°C (Zers.), erhalten wurde.

Referenzbeispiel 2

Herstellung der Ausgangsverbindung der Formel (III):

3-(N-Acetyl-N-methylamino)-pyrrolidin:

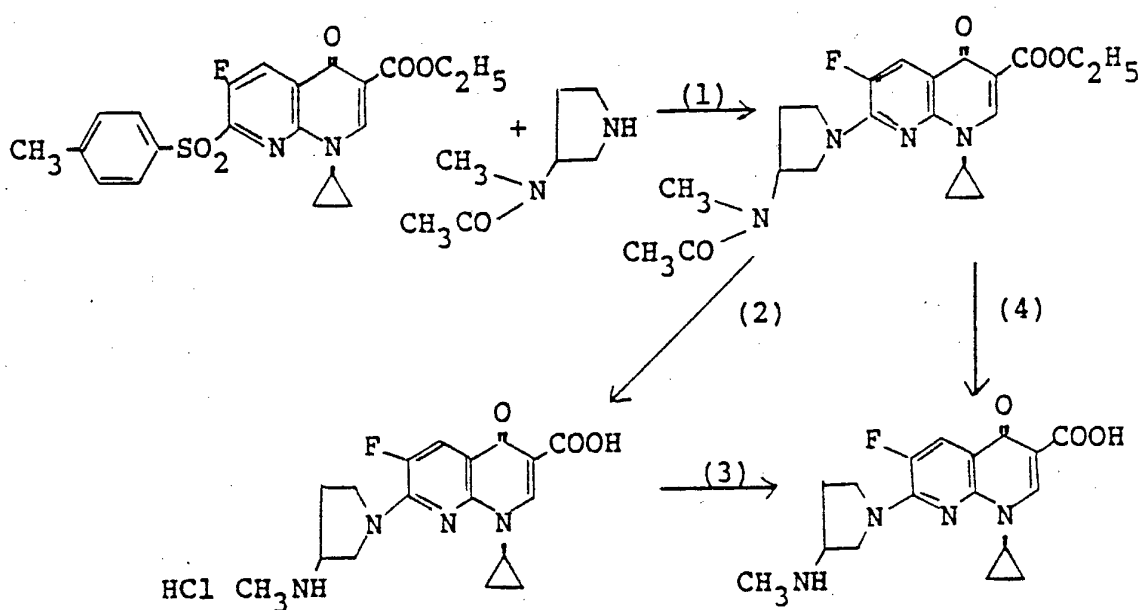


3-Amino-1-benzylpyrrolidin [J. Med. Chem. , 11, 1034 (1968)]

wurde mit Ameisensäure und Formamid unter Bildung von 1-Benzyl-3-formylaminopyrrolidin umsetzen gelassen. Diese Verbindung wurde mit Natrium-bis-(2-methoxyethoxy)-aluminiumhydrid reduziert, wodurch 1-Benzyl-3-methylaminopyrrolidin, Kp 134 bis 136°C/5 bis 6 mmHg, erhalten wurde. Diese Verbindung wurde mit Essigsäureanhydrid behandelt, wodurch 3-(N-Acetyl-N-methylamino)-1-benzylpyrrolidin, Kp 144 bis 147°C/0,5 mmHg, erhalten wurde. Diese Verbindung wurde katalytisch in Gegenwart von 5% Palladium-Kohle hydriert, wodurch 3-(N-Acetyl-N-methylamino)-pyrrolidin als Öl erhalten wurde.

Beispiel 2

Herstellung von 1-Cyclopropyl-6-fluor-7-(3-methylamino-1-pyrrolidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure (durch Substitutionsreaktion A):



Die angegebenen Nummern der Reaktionsstufen entsprechen den Nummern im obigen Schema.

(1) Ein Gemisch aus Ethyl-7-(p-tolylsulfonyl)-1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphthyridin-3-carboxylat

(1,72 g), N-Acetyl-N-methylaminopyrrolidin (740 mg), Triethylamin (522 mg) und Acetonitril (40 ml) wurde 1,5 h am Rückfluß gekocht. Nach Abdampfen des Lösungsmittels bei vermindertem Druck wurde Ethanol zu dem Rückstand gegeben und nach dem Abkühlen wurden die resultierenden Kristalle filtriert, wodurch Ethyl-1-cyclopropyl-6-fluor-7-[3-(N-acetylmethylamino)-1-pyrrolidinyl]-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphthyridin-3-carboxylat (1,44 g) Fp 203 bis 204°C, umkristallisiert aus Ethanol, erhalten wurde.

(2) Der obige Ester (1,34 g) wurde, wie im Beispiel 1-(2) beschrieben, behandelt, wodurch 1-Cyclopropyl-6-fluor-7-(3-methylamino-1-pyrrolidinyl)-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure-hydrochlorid (900 mg), Fp 284 bis 289°C (Zers.), umkristallisiert aus Wasser-Ethanol, erhalten wurde.

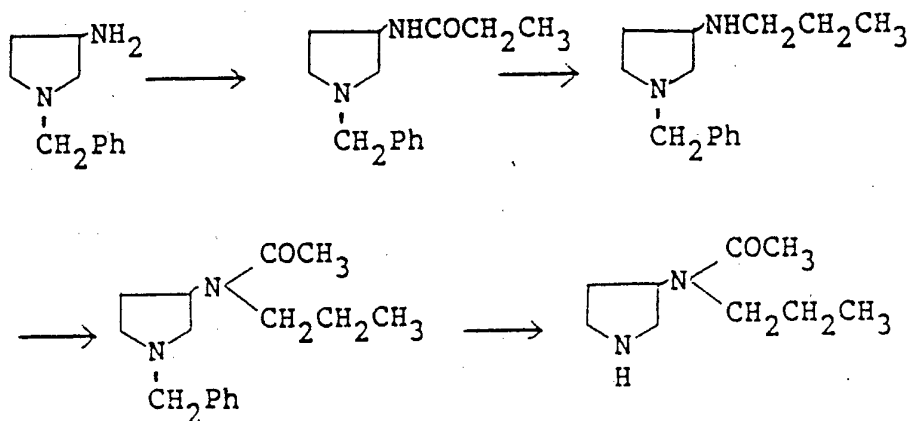
(3) Das obige Hydrochlorid (900 mg) wurde, wie im Beispiel 1-(3) beschrieben, behandelt, wodurch 1-Cyclopropyl-6-fluor-7-(3-methylamino-1-pyrrolidinyl)-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure (800 mg), Fp 233 bis 235°C (Zers.), erhalten wurde.

(4) Der in (1) erhaltene Ester (833 mg) wurde, wie im Beispiel 1-(4) beschrieben, behandelt, wodurch 1-Cyclopropyl-6-fluor-7-(3-methylamino-1-pyrrolidinyl)-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure (593 mg), Fp 233 bis 235°C (Zers.), erhalten wurde.

Referenzbeispiel 3

Herstellung einer Ausgangsverbindung der Formel (III):

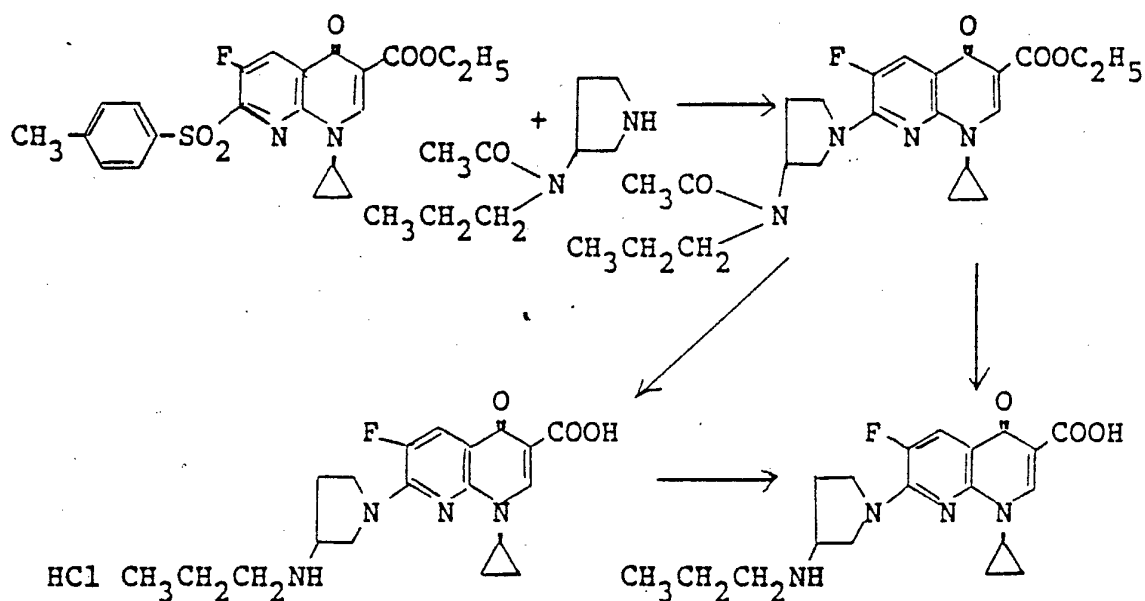
3-(N-Acetyl-N-n-propylamino)-pyrrolidin:



Wie im Referenzbeispiel 2, mit der Ausnahme, daß n-Propionsäureanhydrid anstelle von Ameisensäure und Formamid verwendet wird, kann 3-(N-Acetyl-N-n-propylamino)-pyrrolidin hergestellt werden.

Beispiel 3

Herstellung von 1-Cyclopropyl-6-fluor-7-(3-n-propylamino-1-pyrrolidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure:

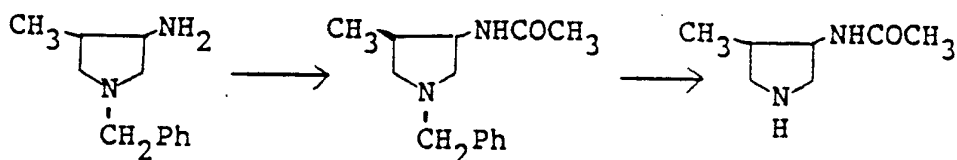


Wie im Beispiel 2-(1) beschrieben, mit der Ausnahme, daß N-Acetyl-N-n-propylaminopyrrolidin anstelle von N-Acetyl-N-methylaminopyrrolidin verwendet wird, kann 1-Cyclopropyl-6-fluor-7-(3-n-propylamino-1-pyrrolidinyl)-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure hergestellt werden.

Referenzbeispiel 4

Herstellung einer Ausgangsverbindung der Formel (III):

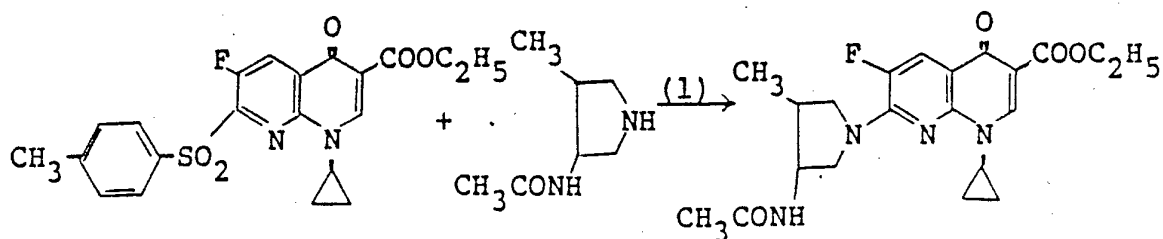
3-Acetylamino-4-methylpyrrolidin:



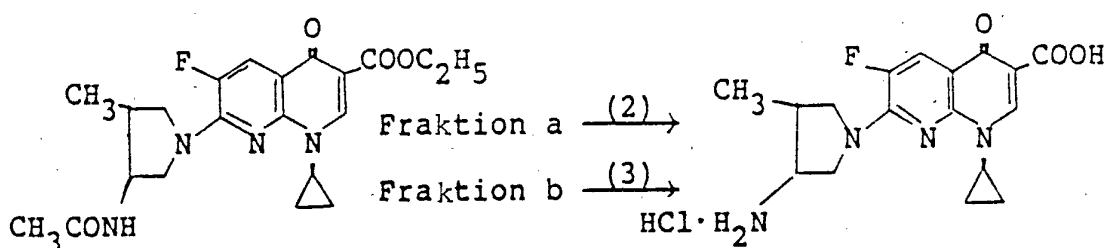
3-Amino-1-benzyl-4-methylpyrrolidin (offengelegte japanische Patentanmeldung 22699/1980) wurde mit dem Essigsäureanhydrid umsetzen gelassen, wodurch 3-Acetylamino-1-benzyl-4-methylpyrrolidin erhalten wurde. IR 3300, 1650 cm⁻¹. Diese Verbindung wurde katalytisch in Gegenwart von 5% Palladium-Kohle hydriert, wodurch 3-Acetylamino-4-methylpyrrolidin als Öl erhalten wurde.

Beispiel 4

Herstellung von 7-(3-Amino-4-methyl-1-pyrrolidinyl)-1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure-hydrochlorid (durch Substitutionsreaktion A):



Fraktionen a, b und c



Die untenstehend angegebenen Nummern der Reaktionsstufen entsprechen den Nummern im obigen Schema.

(1) Ein Gemisch aus Ethyl-7-(p-tolylsulfonyl)-1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphthyridin-3-carboxylat (4,3 g), 3-Acetyl-4-methylpyrrolidin (Gemisch von cis- und trans-Formen) (1,85 g), Natriumbicarbonat (1,26 g) und Acetonitril (60 ml) wurde 1 h am Rückfluß gekocht. Nach Abdampfen des Lösungsmittels bei vermindertem Druck wurde Wasser zu dem Rückstand gegeben und das Gemisch wurde mit Chloroform extrahiert. Die Extrakte wurden mit verdünnter Salzsäure und sodann mit Wasser gewaschen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wurde der Rückstand auf Silicagel chromatographiert, wodurch die folgenden drei Fraktionen erhalten wurden:

Fraktion (a): Stereoisomeres A, 1,1 g.

Fraktion (b): Gemisch der Stereoisomeren B und einer kleinen Menge des Stereoisomeren A, 2,9 g.

Fraktion (c): Stereoisomeres B, 0,1 g.

Die Fraktionen (a) und (c) wurden jeweils aus Ethanol-Isopropylether umkristallisiert, wodurch das Stereoisomere A, Fp

280 bis 282,5°C, bzw. das Stereoisomere B, Fp 209 bis 210°C, von Ethyl-7-(3-acetylamino-4-methyl-1-pyrrolidiny1)-1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphthyridin-3-carboxylat erhalten wurden.

(2) Ein Gemisch des Esters, des Stereoisomeren A (0,97 g) und von 20%iger Salzsäure (10 ml) wurde 3 h am Rückfluß gekocht. Nach Eindampfen unter vermindertem Druck wurde Ethanol zu dem Rückstand gegeben und die resultierenden Kristalle wurden filtriert und aus Wasser-Ethanol umkristallisiert, wodurch ein Carbonsäurehydrochlorid, d.h. 7-(3-Amino-4-methyl-1-pyrrolidiny1)-1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure-hydrochlorid (0,57 g), das dem Stereoisomeren A entsprach, erhalten wurde. Fp 234 bis 238°C (Zers.). NMR (D₂O): δ 1,32 (3H, d, J=7Hz, CH₃), 7,42 (1H, d, J=13Hz, C₅-H), 8,40 (1H, s, C₂-H).

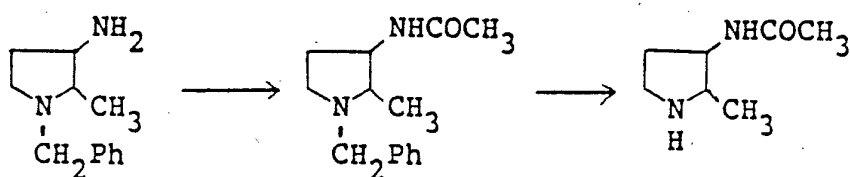
(3) Die in (1) erhaltene Fraktion (b) (2,9 g) wurde, wie in (2) beschrieben, behandelt, um 7-(3-Amino-4-methyl-1-pyrrolidiny1)-1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure-hydrochlorid (2,02 g), Fp 270 bis 278°C (Zers.), zu erhalten. NMR (D₂O): δ 1,32 (3H, d, J=7Hz, CH₃), 7,38 (1H, d, J=13Hz, C₅-H), 8,41 (1H, s, C₂-H).

Es wurde festgestellt, daß diese Verbindung ein Gemisch aus 6% und 94% der Carbonsäurehydrochloride, entsprechend den Stereoisomeren A bzw. B, war. Das Ergebnis ergab sich aus der HPLC-Analyse.

Referenzbeispiel 5

Herstellung einer Ausgangsverbindung der Formel (III):

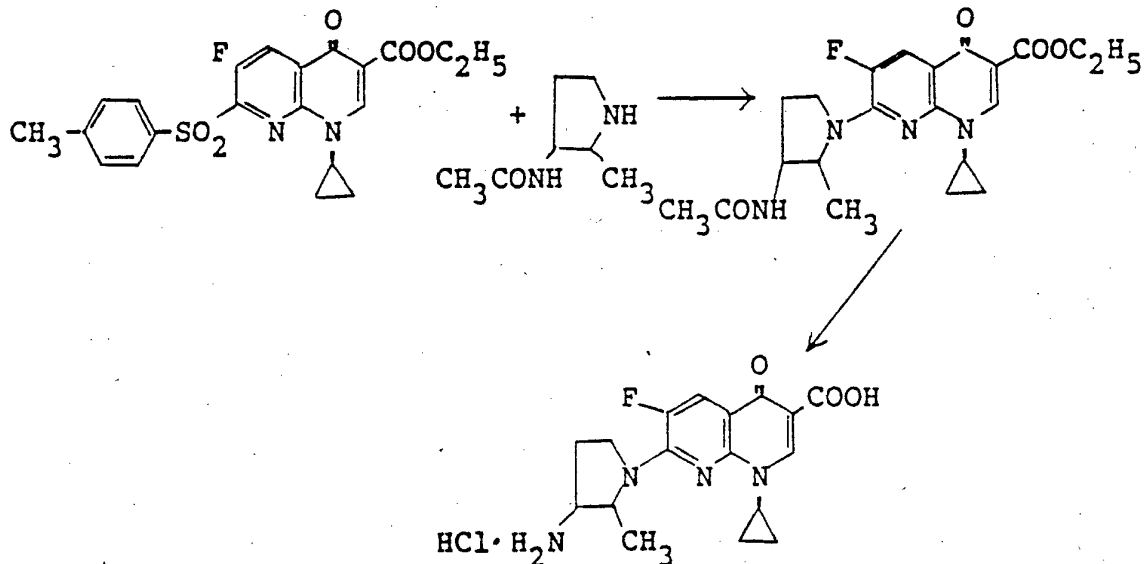
3-Acetylamino-2-methylpyrrolidin:



3-Amino-1-benzyl-2-methylpyrrolidin (offengelegte japanische Patentanmeldung 22699/1980) wurde mit Essigsäureanhydrid umgesetzt gelassen, wodurch 3-Acetylamino-1-benzyl-2-methylpyrrolidin, Fp 51 bis 54°C, erhalten wurde. Diese Verbindung wurde katalytisch in Gegenwart von 5% Palladium-Kohle hydriert, wodurch 3-Acetylamino-2-methylpyrrolidin als Öl erhalten wurde.

Beispiel 5

Herstellung von 7-(3-Amino-2-methyl-1-pyrrolidiny1)-1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure-hydrochlorid (durch Substitutionsreaktion A):



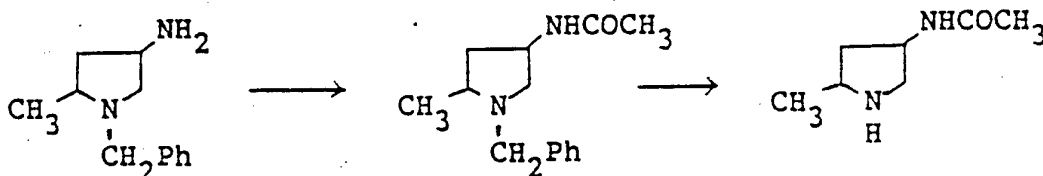
In der gleichen Weise, wie im Beispiel 4-(1) beschrieben, mit der Ausnahme, daß 3-Acetylamino-2-methylpyrrolidin anstelle von 2-Acetylamino-4-methylpyrrolidin verwendet wurde, wurde 7-(3-Amino-2-methyl-1-pyrrolidiny1)-1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure-hydrochlorid her-

gestellt. Das Stereoisomere A (3/2-Hydrat), Fp 215 bis 217°C, NMR (NaOD-D₂O): δ 1,03 (3H, d, J=6Hz, CH₃), 7,63 (1H, d, J=13Hz, C₅-H), 8,32 (1H, s, C₂-H) und ein Gemisch aus den Stereoisomeren A und B (3/2-Hydrat), Fp 276 bis 280°C (Zers.) (A:B = 1:4 durch HPLC-Analyse) wurde erhalten. NMR des Stereoisomeren B (NaOD-D₂O): δ 1,17 (3H, d, J=6Hz, CH₃), 7,75 (1H, d, J=13Hz, C₅-H), 8,33 (1H, s, C₂-H).

Referenzbeispiel 6

Herstellung einer Ausgangsverbindung der Formel (III):

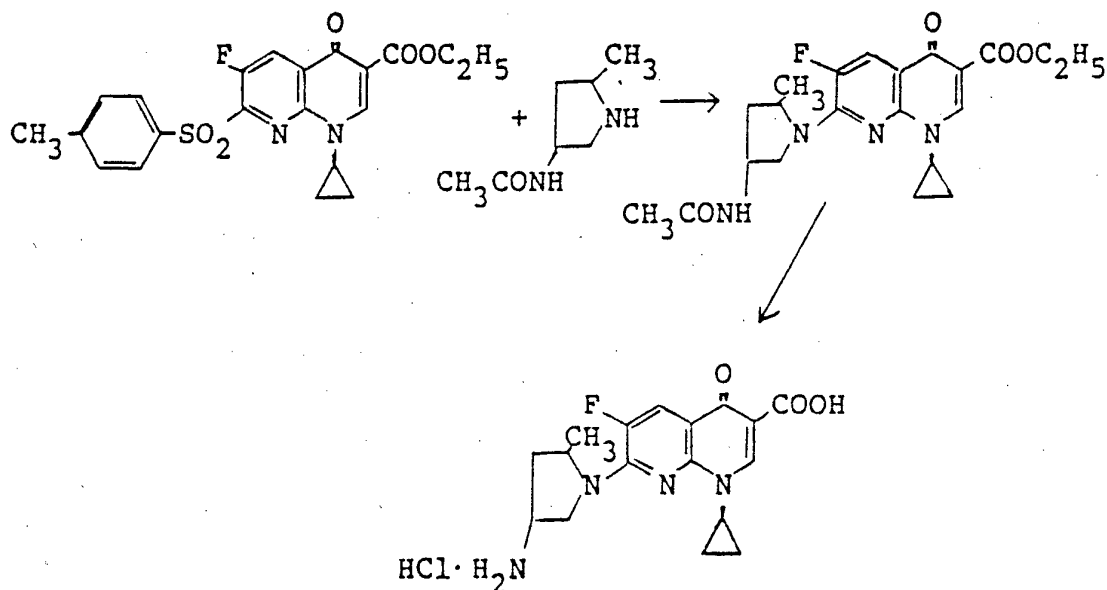
4-Acetylamino-2-methylpyrrolidin:



In der gleichen Weise, wie im Referenzbeispiel 4 beschrieben, mit der Ausnahme, daß 4-Amino-1-benzyl-2-methylpyrrolidin anstelle von 3-Amino-1-benzyl-4-methylpyrrolidin verwendet wurde, wurde 4-Acetylamino-2-methylpyrrolidin hergestellt.

Beispiel 6

Herstellung von 7-(4-Amino-2-methyl-1-pyrrolidinyl)-1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure-hydrochlorid (durch Substitutionsreaktion A):

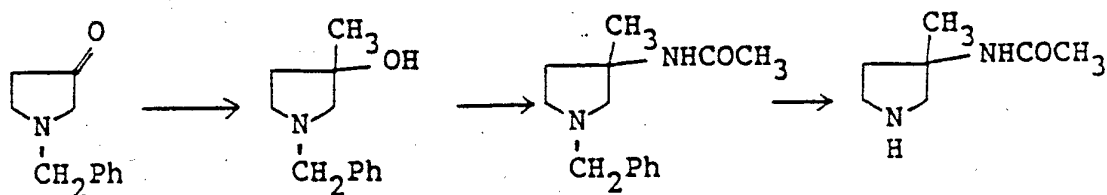


Wie im Beispiel 4-(1) beschrieben, mit der Ausnahme, daß 4-Acetyl-2-methylpyrrolidin anstelle von 3-Acetyl-4-methylpyrrolidin verwendet wurde, wurde 7-(4-Amino-2-methyl-1-pyrrolidinyl)-1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure-hydrochlorid hergestellt. Stereoisomeres A (5/4-Hydrat), Fp 263 bis 267°C (Zers.), NMR (NaOD-D₂O): δ 1,29 (3H, d, J=6Hz, CH₃), 7,74 (1H, d, J=13Hz, C₅-H), 8,39 (1H, s, C₂-H) und ein Gemisch der Stereoisomeren A und B (2-Hydrat), Fp 205 bis 208°C und 241 bis 244°C (Zers.) (A:B = 3:2 durch HPLC-Analyse). NMR des Stereoisomeren B (NaOD-D₂O): δ 1,28 (3H, d, J=6Hz, CH₃), 7,70 (1H, d, J=13Hz, C₅-H), 8,39 (1H, s, C₂-H).

Referenzbeispiel 7

Herstellung einer Ausgangsverbindung der Formel (III):

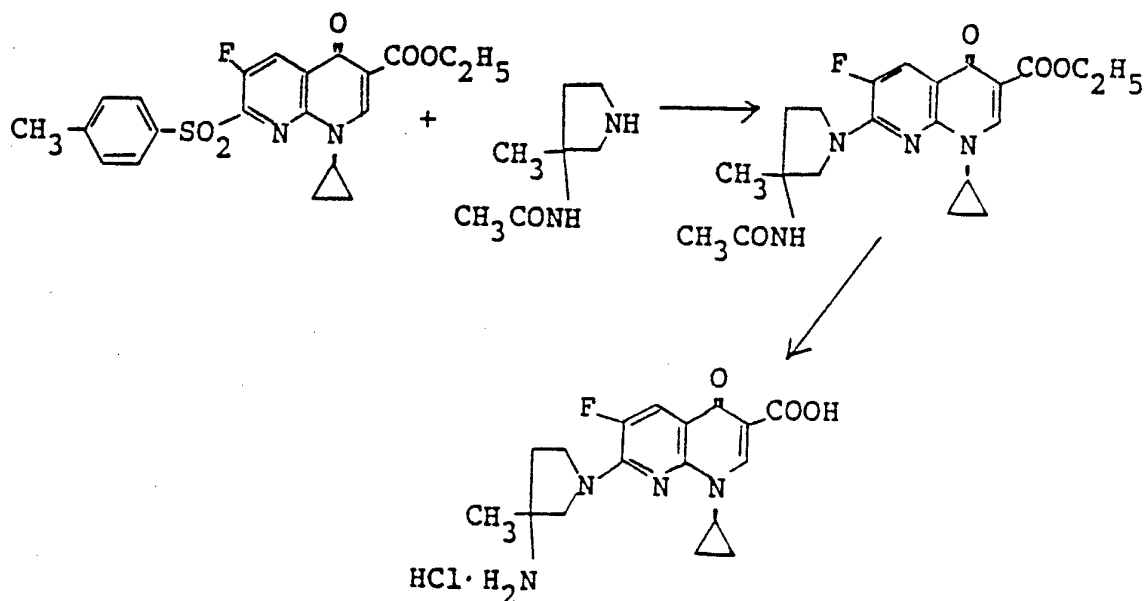
3-Acetyl-3-methylpyrrolidin:



1-Benzyl-3-pyrrolidon [J. Org. Chem., 30, 740 (1965)] wurde mit Methylmagnesiumjodid reagieren gelassen, wodurch 1-Benzyl-3-hydroxy-3-methylpyrrolidin als Öl, Kp 106°C/0,5 mmHg, erhalten wurde. Diese Verbindung wurde mit einem Gemisch aus Acetonitril und konzentrierter Schwefelsäure unter Eiskühlung behandelt, wodurch 3-Acetylamino-1-benzyl-3-methylpyrrolidin, Fp 105 bis 106°C, erhalten wurde. Diese Verbindung wurde katalytisch in Gegenwart von 5% Palladium-Kohle hydriert, wodurch 3-Acetylamino-3-methylpyrrolidin als Öl erhalten wurde.

Beispiel 7

Herstellung von 7-(3-Amino-3-methyl-1-pyrrolidinyl)-1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure-hydrochlorid (durch Substitutionsreaktion A):

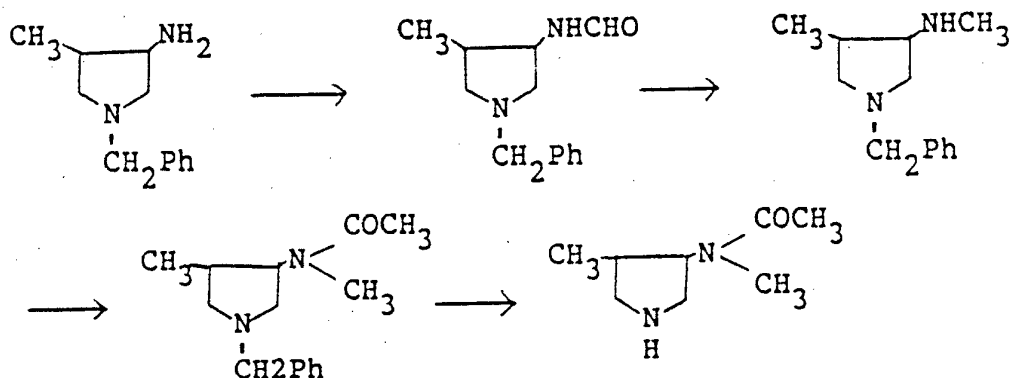


Wie im Beispiel 4-(1) beschrieben, mit der Ausnahme, daß 3-Acetylamino-3-methylpyrrolidin anstelle von 3-Acetylamino-4-methylpyrrolidin verwendet wurde, wurde 7-(3-Amino-3-methyl-1-pyrrolidinyl)-1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure-hydrochlorid (5/4-Hydrat) hergestellt, Fp 285 bis 287°C (Zers.). NMR (D₂O): δ 1,74 (3H, s, CH₃), 7,45 (1H, d, J=13Hz, C₅-H), 8,42 (1H, s, C₂-H).

Referenzbeispiel 8

Herstellung einer Ausgangsverbindung der Formel (III):

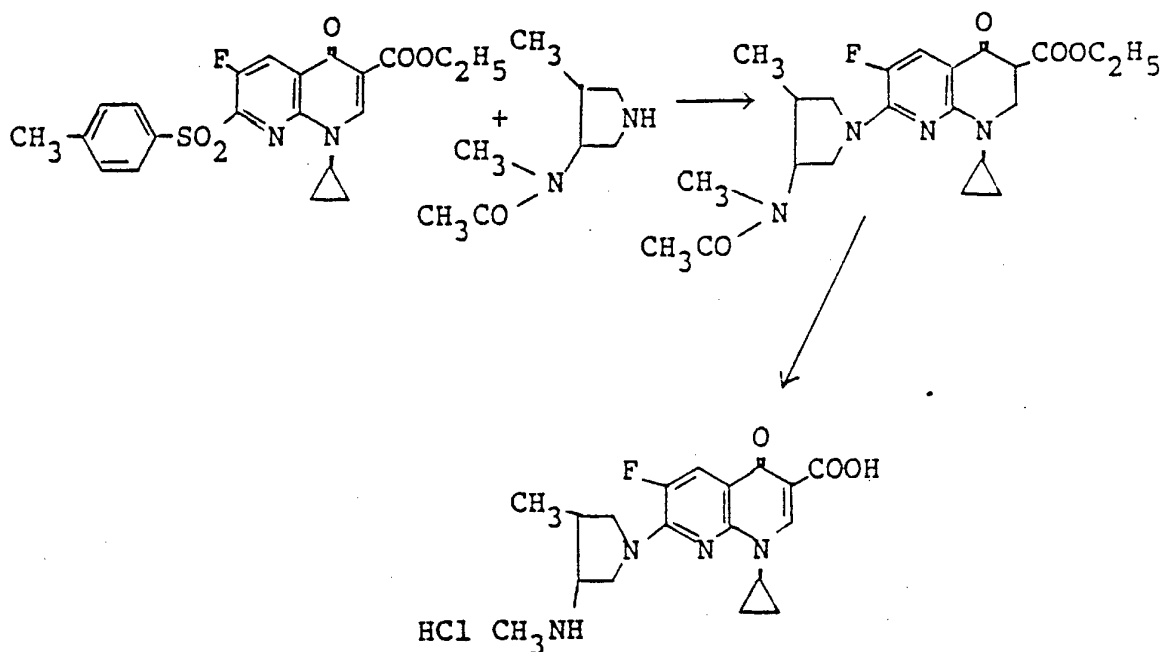
3-N-(Acetyl-N-methylamino)-4-methylpyrrolidin:



Wie im Referenzbeispiel 2 beschrieben, mit der Ausnahme, daß 3-Amino-1-benzyl-4-methylpyrrolidin (siehe japanische offengelegte Patentanmeldung 22699/1980) anstelle von 3-Amino-1-benzylpyrrolidin verwendet wurde, wurde 3-(N-Acetyl-N-Methylamino)-4-methylpyrrolidin hergestellt.

Beispiel 8

Herstellung von 1-Cyclopropyl-6-fluor-7-(4-methyl-3-methylamino-1-pyrrolidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure-hydrochlorid (durch Substitutionsreaktion A):

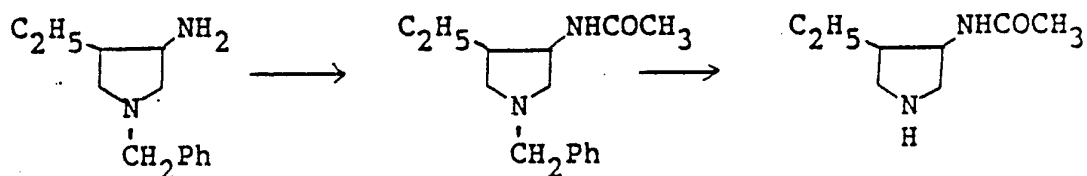


Wie im Beispiel 4-(1). beschrieben, mit der Ausnahme, daß 3-(N-Acetyl-N-methylamino)-4-methylpyrrolidin anstelle von 3-Acetylamino-4-methylpyrrolidin verwendet wurde, wurde 1-Cyclopropyl-6-fluor-7-(4-methyl-3-methylamino-1-pyrrolidinyl)-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphthyridin-3-carbonsäurehydrochlorid (5/4-Hydrat) hergestellt. Fp 258 bis 277°C (Zers.). NMR (NaOD-D₂O): δ 1,07 (3H, d, J=6Hz, CH₃), 2,34 (3H, s, N-CH₃), 7,52 (1H, d, J=13Hz, C₅-H), 8,27 (1H, s, C₂-H).

Referenzbeispiel 9

Herstellung einer Ausgangsverbindung der Formel (II):

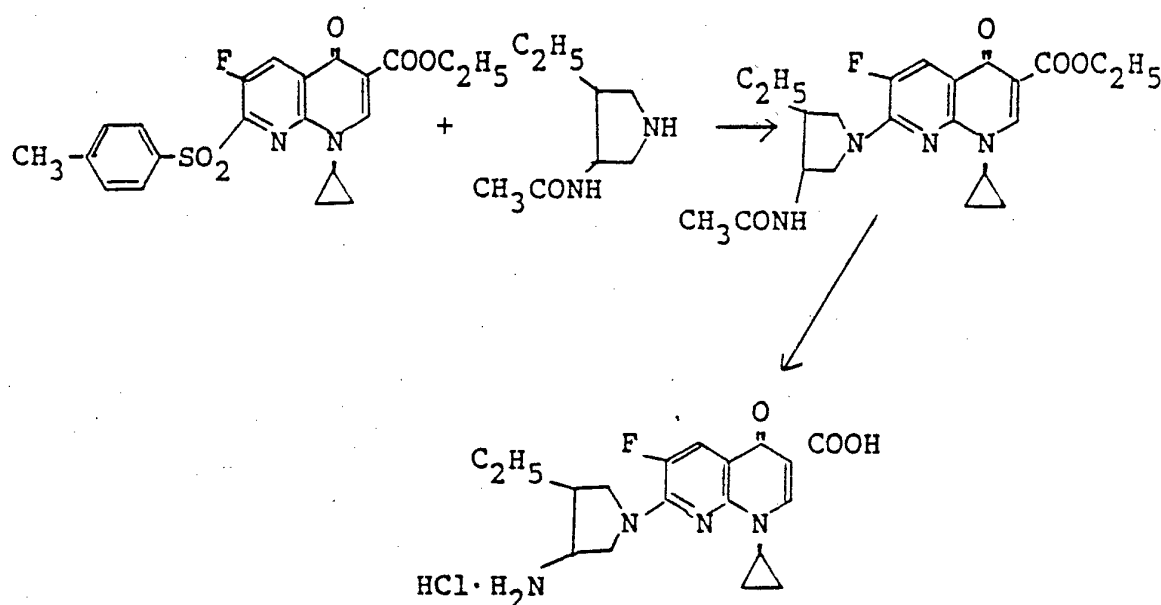
3-Acetylamino-4-ethylpyrrolidin:



Wie im Referenzbeispiel 4 beschrieben, mit der Ausnahme, daß 3-Amino-1-benzyl-4-ethylpyrrolidin anstelle von 3-Amino-1-benzyl-4-methylpyrrolidin verwendet wurde, wurde 3-Acetylami-
no-4-ethylpyrrolidin hergestellt.

Beispiel 9

Herstellung von 7-(3-Amino-4-ethyl-1-pyrrolidinyl)-1-cyclo-
propyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphthyridin-3-carbon-
säure-hydrochlorid (durch Substitutionsreaktion A):

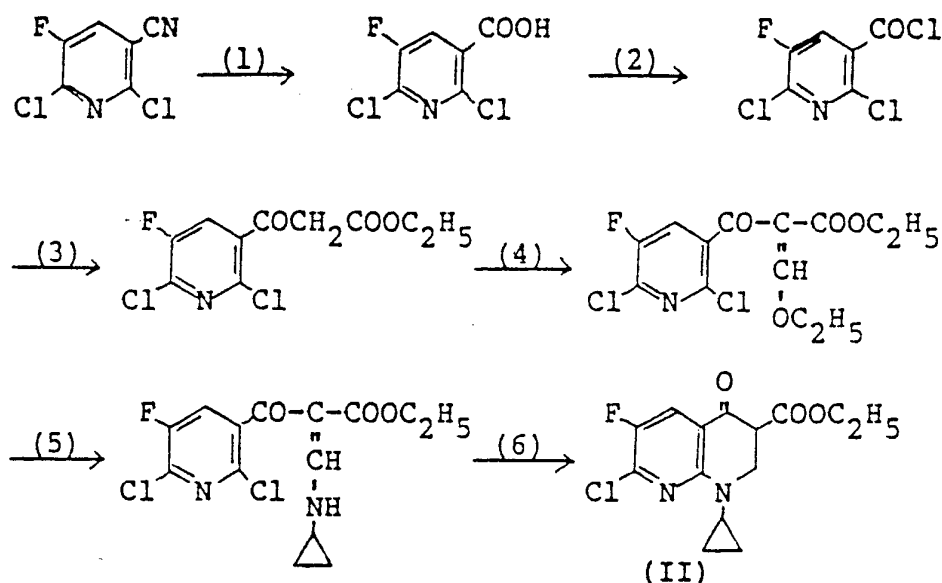


Wie im Beispiel 4-(1) beschrieben, mit der Ausnahme, daß 3-Acetylami-
no-4-ethylpyrrolidin anstelle von 3-Acetylami-
no-4-methylpyrrolidin verwendet wurde, wurde 7-(3-Amino-4-ethyl-1-
pyrrolidinyl)-1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-
naphthyridin-3-carbonsäure-hydrochlorid hergestellt. Fp 232
bis 237°C (Zers.). NMR (NaOD-D₂O): δ 0,95 (3H, t, J=7Hz,
-CH₂CH₃), 1,66 (2H, q, J=7Hz, -CH₂CH₃), 7,55 (1H, d, J=13Hz,
C₅-H), 8,33 (1H, s, C₂-H).

Referenzbeispiel 10

Herstellung einer Ausgangsverbindung der Formel (II):

Ethyl-7-chlor-1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphthyridin-3-carboxylat:



Die angegebenen Nummern der Reaktionsstufen entsprechen den Nummern im obigen Schema.

(1) Eine bekannte Verbindung 2,6-Dichlor-5-fluornicotin-nitril (60 g) in konzentrierter Schwefelsäure wurde 1 h lang auf 65 bis 75°C erhitzt. Wasser wurde zu dem Reaktionsgemisch gegeben, welches sodann 2 h auf 100 bis 110°C erhitzt wurde, wodurch 2,6-Dichlor-5-fluornicotinsäure (59,8 g), Fp 155 bis 156°C, erhalten wurde.

(2) Die obige Verbindung wurde mit Thionylchlorid behandelt, wodurch 2,6-Dichlor-5-fluornicotinoylchlorid (47,5 g) als Öl erhalten wurde.

(3) In trockenem Ether wurde die obige Verbindung mit Diethylethoxymagnesiummalonat umsetzen gelassen, wodurch Diethyl-2,6-dichlor-5-fluornicotinoylmalonat als Öl erhalten wurde. Hierzu wurde Wasser und eine katalytische Menge von p-Toluolsulfonsäure gegeben. Sodann wurde das Gemisch auf 140°C 2 h lang erhitzt, um Ethyl-3-(2,6-dichlor-5-fluorpyridin-3-yl)-3-oxopropionat (46 g), Fp 69 bis 70°C, zu erhalten.

(4) Die obige Verbindung (40 g) wurde mit Ethylorthoformiat und Essigsäureanhydrid behandelt, wodurch Ethyl-2-(2,6-dichlor-5-fluornicotinoyl)-3-ethoxyacrylat (42 g) als Öl erhalten wurde.

(5) Die obige Verbindung in Ethanol wurde mit Cyclopropylamin umsetzen gelassen, wodurch Ethyl-2-(2,6-dichlor-5-fluornicotinoyl)-3-cyclopropylaminoacrylat (42,4 g), Fp 129 bis 130°C, erhalten wurde.

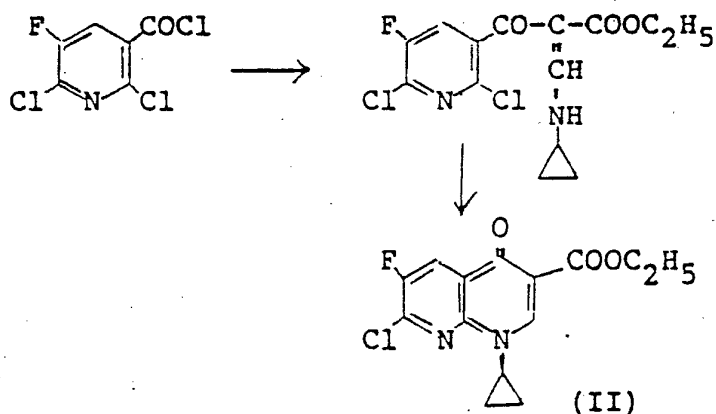
(6) In trockenem Dioxan wurde die obige Verbindung (21 g) mit Kalium-tert.-butoxid umsetzen gelassen, wodurch Ethyl-7-chlor-1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphthyridin-3-carboxylat (17,5 g), Fp 176 bis 178°C, erhalten wurde.

Die Ausgangsmaterialien (II), die in 3-Stellung ihres Naphthyridinrings beliebige andere Substituenten (-COOY') als -COOC₂H₅ haben, können gleichfalls in der oben beschriebenen Weise hergestellt werden.

Referenzbeispiel 11

Herstellung einer Ausgangsverbindung der Formel (II):

Ethyl-7-chlor-1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphthyridin-3-carboxylat:



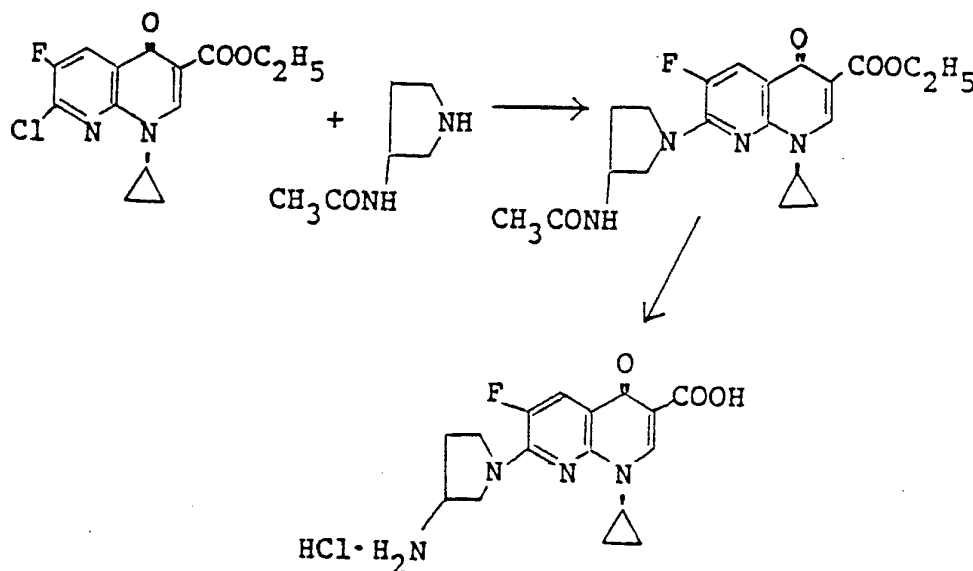
In trockenem Dioxan wurde 2,6-Dichlor-5-fluornicitinoylchlorid, hergestellt im Referenzbeispiel 10-(2), mit Ethyl- β -cyclopropylaminoacrylat in Gegenwart von Triethylamin umsetzen gelassen, wodurch Ethyl-2-(2,6-dichlor-5-fluornicitinoyl)-3-cyclopropylaminoacrylat, Fp 129 bis 130°C, erhalten wurde.

Diese Verbindung wurde in trockenem Dioxan mit Kalium-tert.-butoxid behandelt, wodurch Ethyl-7-chlor-1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphthyridin-3-carboxylat, Fp 176 bis 178°C, erhalten wurde.

Die Ausgangsmaterialien (II), die in 3-Stellung ihres Naphthyridinrings beliebige andere Substituenten ($-\text{COOY}'$) als $-\text{COOC}_2\text{H}_5$ haben, können gleichfalls in der oben beschriebenen Weise hergestellt werden.

Beispiel 10

Herstellung von 7-(3-Amino-1-pyrrolidiny1)-1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure-hydrochlorid (durch Substitutionsreaktion A):



Ein Gemisch aus Ethyl-7-chlor-1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphthyridin-3-carboxylat (1,24 g), 3-Acetylamino-

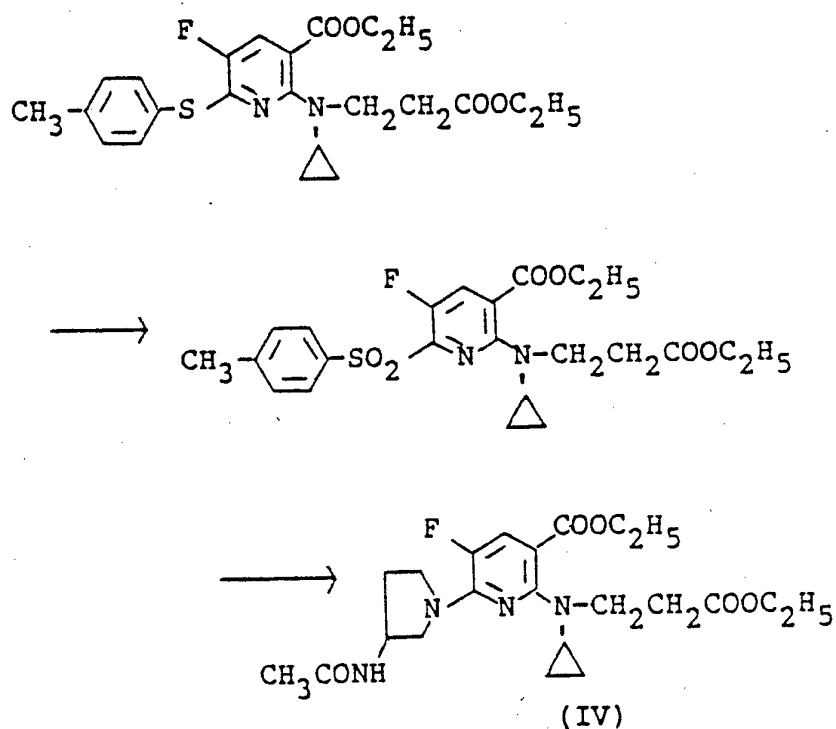
pyrrolidin (563 mg), Natriumbicarbonat (437 mg) und Acetonitril (40 ml) wurde 30 min lang am Rückfluß gekocht. Nach Eindampfen zur Trockene unter vermindertem Druck wurde Wasser zu dem Rückstand gegeben. Die resultierenden Kristalle wurden filtriert und aus Ethanol-Isopropylether umkristallisiert, wodurch Ethyl-7-(3-acetylamino-1-pyrrolidinyl)-1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphthyridin-3-carboxylat (1,50 g), Fp 246 bis 248°C, erhalten wurde.

Diese Verbindung wurde in der gleichen Weise, wie im Beispiel 1-(2) beschrieben, hydrolysiert, wodurch 7-(3-Amino-1-pyrrolidinyl)-1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure-hydrochlorid (1,15 mg), Fp 275 bis 280°C (Zers.), erhalten wurde.

Referenzbeispiel 12

Herstellung einer Ausgangsverbindung der Formel (IV) zur Verwendung bei der Reaktion B:

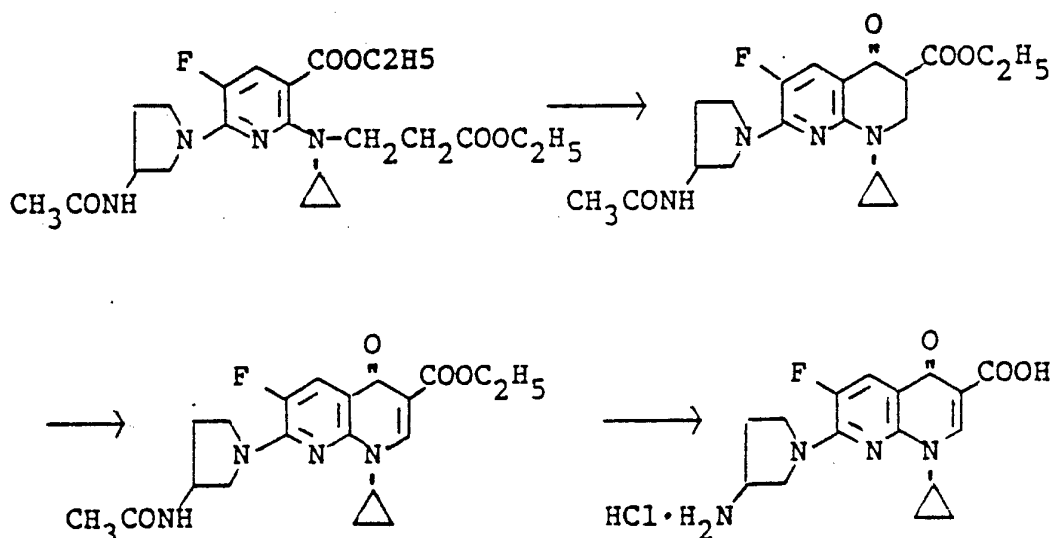
Ethyl-6-(3-acetylamino-1-pyrrolidinyl)-2-[N-cyclopropyl-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amino]-5-fluornicotinat:



Ethyl-6-(p-tolylthio)-2-[N-cyclopropyl-N-(2-ethoxycarbonyl-ethyl)-amino]-5-fluornicotinat (16,0 g), hergestellt im Referenzbeispiel 1-(4), wurde mit m-Chlorperbenzoesäure oxidiert, wodurch Ethyl-6-(p-tolylsulfonyl)-2-[N-cyclopropyl-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amino]-5-fluornicotinat (17,0 g) erhalten wurde. Diese Verbindung (9,56 g) wurde 2 h lang auf 120°C in Dimethylformamid mit 3-Acetylaminopyrrolidin (3,84 g) in Gegenwart von Natriumbicarbonat (2,52 g) erhitzt, wodurch Ethyl-6-(3-acetylamino-1-pyrrolidiny1)-2-[N-cyclopropyl-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amino]-5-fluornicotinat (8,0 g) als Öl erhalten wurde.

Beispiel 11

Herstellung von 7-(3-Amino-1-pyrrolidiny1)-1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure-hydrochlorid (durch Dieckmann-Reaktion B):



Ethyl-6-(3-acetylamino-1-pyrrolidiny1)-2-[N-cyclopropyl-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amino]-5-fluornicotinat (5,0 g) wurde in trockenem tert.-Butylalkohol (60 ml) aufgelöst. Zu dieser Lösung wurde Kalium-tert.-butoxid (3,1 g) gegeben und das Gemisch wurde 1,5 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Abdampfen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde die wäßrige Essigsäure zugesetzt, um den Rückstand zu neutra-

lisieren. Danach wurde mit Chloroform (70 ml) extrahiert. Der Extrakt wurde sodann über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Durch das NMR-Spektrum wurde bestätigt, daß das in dieser Lösung enthaltene Reaktionsprodukt Ethyl-7-(3-acetylamino-1-pyrrolidinyl)-1-cyclopropyl-6-fluor-1,2,3,4-tetrahydro-4-oxo-1,8-naphthyridin-3-carboxylat war.

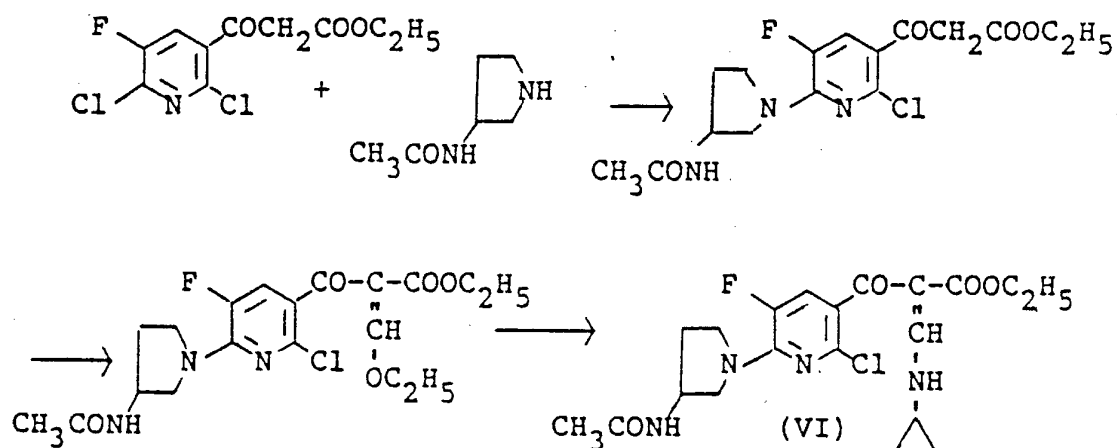
Zu dieser Chloroformlösung wurde tropfenweise bei Raumtemperatur unter Rühren Brom (1,8 g) gegeben. Nach einstündigem Rühren wurde das Reaktionsgemisch nacheinander mit wäßrigem Natriumthiosulfat, wäßrigem Natriumbicarbonat und Wasser gewaschen und danach wurde über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Das Chloroform wurde sodann abgedampft und der Rückstand wurde mit Ethylacetat versetzt. Die resultierenden Kristalle wurden abgekühlt und filtriert, wodurch Ethyl-7-(3-acetylamino-1-pyrrolidinyl)-1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphthyridin-3-carboxylat (3,2 g), Fp 246 bis 248°C, erhalten wurde.

Diese Verbindung wurde, wie im Beispiel 1-(2) beschrieben, hydrolysiert, wodurch 7-(3-Amino-1-pyrrolidinyl)-1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphthyridin-3-carbonsäurehydrochlorid (2,4 g), Fp 275 bis 280°C (Zers.), erhalten wurde.

Referenzbeispiel 13

Herstellung einer Ausgangsverbindung der Formel (VI) zur Verwendung in der Reaktion C:

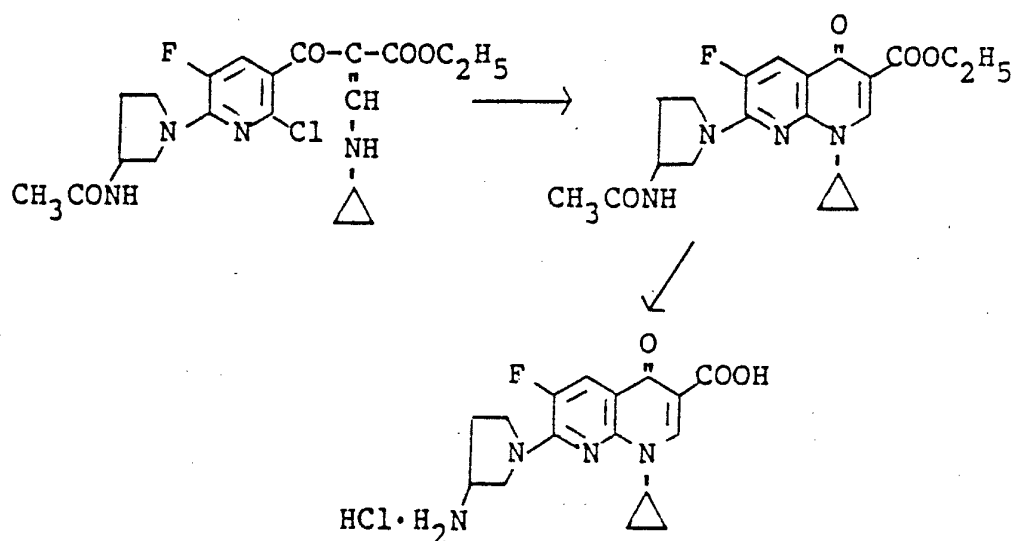
Ethyl-2-[6-(3-acetylamino-1-pyrrolidinyl)-2-chlor-5-fluor-nicotinoyl]-3-cyclopropylaminoacrylat:



Ethyl-3-(2,6-dichlor-5-fluorpyridin-3-yl)-3-oxo-propionat (1,4 g), hergestellt im Referenzbeispiel 10-(3), wurde mit 3-Acetylaminopyrrolidin umsetzen gelassen, wodurch Ethyl-3-[6-(3-acetylamin-1-pyrrolidinyl)-2-chlor-5-fluorpyridin-3-yl]-3-oxopropionat (0,78 g) als Öl erhalten wurde. Diese Verbindung (0,74 g) wurde mit Ethylorthoformiat und Essigsäureanhydrid behandelt und das resultierende Öl, Ethyl-2-[6-(3-acetylamin-1-pyrrolidinyl)-2-chlor-5-fluornicotinoyl]-3-ethoxyacrylat, wurde mit Cyclopropylamin umsetzen gelassen, wodurch Ethyl-2-[6-(3-acetylamin-1-pyrrolidinyl)-2-chlor-5-fluornicotinoyl]-3-cyclopropylaminoacrylat (0,43 g) als amorphes Pulver, Fp 71 bis 75°C, erhalten wurde.

Beispiel 12

Herstellung von 7-(3-Amino-1-pyrrolidinyl)-1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure-hydrochlorid (durch Cyclisierungsreaktion C):

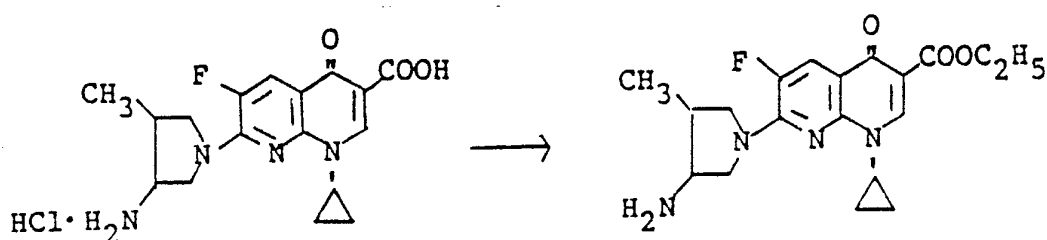


Ethyl-2-[6-(3-acetyl-1-pyrrolidinyl)-2-chlor-6-fluornicotinoyl]-3-cyclopropylaminoacrylat (0,4 g) wurde in Dioxan mit 60% Natriumhydrid behandelt, wodurch Ethyl-7-(3-acetyl-1-pyrrolidinyl)-1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphthyridin-3-carboxylat (0,25 g), Fp 246 bis 248°C, erhalten wurde.

Diese Verbindung wurde, wie im Beispiel 1-(2) beschrieben, hydrolysiert, wodurch 7-(3-Amino-1-pyrrolidinyl)-1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphthyridin-3-carbonsäurehydrochlorid (0,19 g), Fp 275 bis 280°C (Zers.), erhalten wurde.

Beispiel 13

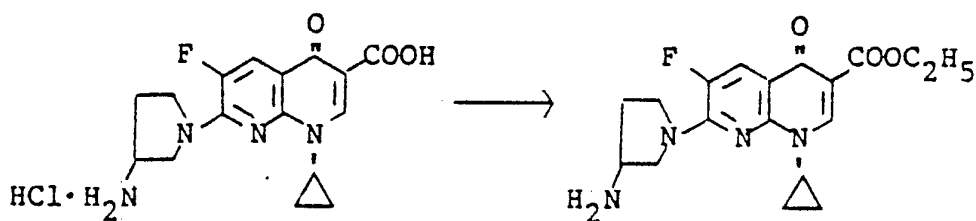
Herstellung von Ethyl-7-(3-amino-4-methyl-1-pyrrolidinyl)-1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphthyridin-3-carboxylat:



7-(3-Amino-4-methyl-1-pyrrolidinyl)-1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure-hydrochlorid (6,6 g) wurde in absolutem Ethanol suspendiert. Schwefelsäure (7 g) wurde zu der Suspension gegeben und das Gemisch wurde 1 h unter Rühren am Rückfluß gekocht. Nach dem Abdampfen von Ethanol (ca. 20 ml) wurde absoluter Ethanol (20 ml) zugesetzt und das Gemisch wurde erneut am Rückfluß gekocht. Diese Maßnahme wurde dreimal wiederholt und sodann wurde das Gemisch 15 h unter Rühren am Rückfluß gekocht. Nach Abdampfen von Ethanol wurde Chloroform und 20%ige wäßrige Natriumhydroxidlösung zu dem Rückstand zugesetzt und das Gemisch wurde auf den pH >9 eingestellt. Die organische Schicht wurde abgetrennt und das Chloroform wurde bei vermindertem Druck abgedampft. Der Rückstand wurde aus Ethylacetat umkristallisiert, wodurch Ethyl-7-(3-amino-4-methyl-1-pyrrolidinyl)-1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphthyridin-3-carboxylat (4,3 g), Fp 148 bis 150,5°C, erhalten wurde.

Beispiel 14

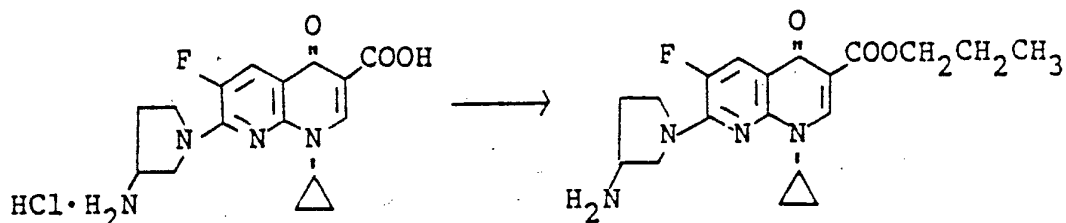
Herstellung von Ethyl-7-(3-amino-1-pyrrolidinyl)-1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphthyridin-3-carboxylat:



Wie im Beispiel 13 beschrieben, mit der Ausnahme, daß 7-(3-Amino-1-pyrrolidinyl)-1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure-hydrochlorid anstelle von 7-(3-Amino-4-methyl-1-pyrrolidinyl)-1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure-hydrochlorid verwendet wurde, wurde Ethyl-7-(3-amino-1-pyrrolidinyl)-1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphthyridin-3-carboxylat, Fp 144 bis 146°C, hergestellt.

Beispiel 15

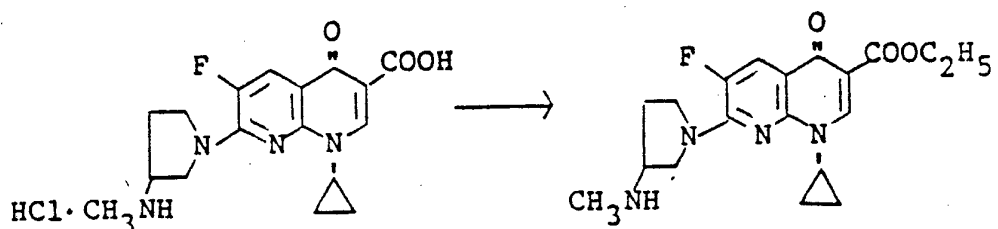
Herstellung von n-Propyl-7-(3-amino-1-pyrrolidiny1)-1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphthyridin-3-carboxylat:



Wie im Beispiel 13 beschrieben, mit der Ausnahme, daß 7-(3-Amino-1-pyrrolidiny1)-1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure-hydrochlorid und n-Propylalkohol anstelle von 7-(3-Amino-4-methyl-1-pyrrolidiny1)-1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure-hydrochlorid und absolutem Ethanol verwendet wurden, wurde n-Propyl-7-(3-amino-1-pyrrolidiny1)-1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphthyridin-3-carboxylat, Fp 125 bis 126°C, erhalten.

Beispiel 16

Herstellung von Ethyl-1-cyclopropyl-6-fluor-7-(3-methylamino-1-pyrrolidiny1)-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphthyridin-3-carboxylat:



Wie im Beispiel 13 beschrieben, mit der Ausnahme, daß 1-Cyclopropyl-6-fluor-7-(3-methylamino-1-pyrrolidiny1)-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure-hydrochlorid anstelle von

7-(3-Amino-4-methyl-1-pyrrolidiny1)-1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure-hydrochlorid verwendet wurde, wurde Ethyl-1-cyclopropyl-6-fluor-7-(3-methylamino-1-pyrrolidiny1)-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphthyridin-3-carboxylat, Fp 164 bis 165,5°C, hergestellt.

Die Beispiele 17 bis 19 zeigen pharmazeutische Zubereitungen, die die erfindungsgemäßen Verbindungen als Wirkstoffe enthalten. Die Verbindungen 1a und 3a sind wie nachstehend definiert.

Beispiel 17

Verbindung 1a oder 3a	250 g
Stärke	50 g
Lactose	35 g
Talk	15 g

Die obigen Komponenten wurden mit Ethanol vermischt und granuliert und in 1000 Kapseln nach herkömmlichen Methoden eingefüllt.

Beispiel 18

Verbindung 1a oder 3a	250 g
Stärke	54 g
Calciumcarboxymethylcellulose	40 g
mikrokristalline Cellulose	50 g
Magnesiumstearat	6 g

Die obigen Komponenten wurden mit Ethanol vermischt, granuliert und in bekannter Weise zu Tabletten verpreßt. Auf diese Weise wurden 1000 Tabletten mit einem Gewicht von jeweils 400 mg gebildet.

Beispiel 19

Verbindung 1a	50 g
Milchsäure	120 g

Die obigen Komponenten wurden in genügend destilliertem Wasser aufgelöst, daß 10 l Lösung erhalten wurden. Die Lösung wurde mit wäßriger Natriumhydroxidlösung auf einen pH-Wert von etwa 4 eingestellt und sodann in Ampullen (10 ml) eingefüllt, um eine injizierbare Lösung herzustellen.

Die chemotherapeutischen Aktivitäten der Verbindungen der Erfindung sind in den Beispielen 20 und 21 im Vergleich zu bekannten antibakteriellen Mitteln angegeben. Die Testverbindungen sind die folgenden:

Verbindung 1a: 7-(3-Amino-1-pyrrolidinyl)-1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure-hydrochlorid,

Verbindung 2a: 1-Cyclopropyl-6-fluor-7-(3-methylamino-1-pyrrolidinyl)-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure-hydrochlorid,

Verbindung 3a: 7-(3-Amino-4-methyl-1-pyrrolidinyl)-1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure-hydrochlorid, das im Beispiel 4-(3) erhalten wurde,

Verbindung 4a: 7-(3-Amino-3-methyl-1-pyrrolidinyl)-1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure-hydrochlorid,

Verbindung A: 7-(3-Amino-1-pyrrolidinyl)-1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure-hydrochlorid, beschrieben im Beispiel 7 der US-Patentschrift 4 341 784 und

Verbindung B: 1-Ethyl-6-fluor-7-(3-methylamino-1-pyrrolidinyl)-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure-hydrochlorid, beschrieben im Beispiel 6 der US-Patentschrift 4 341 784.

Beispiel 20

Die antibakterielle Aktivität in vitro wird in Tabelle I gezeigt. Die Zahlenwerte der Tabelle zeigen die minimalen Hemmkonzentrationen (MIC) ($\mu\text{g/ml}$), berechnet für die freie Base.

Die minimalen Hemmkonzentrationen wurden nach der Agarverdün-
nungsmethode bestimmt, welche von der japanischen Gesell-
schaft für Chemotherapie (Chemotherapy, 29, 1, 76 (1981))
empfohlen wird.

Tabelle I - Antibakterielle Aktivität in vitro

Stämme	Verbindungen	1a	2a	3a	4a	A	B
S. aureus 209P JC-1		0.05	0.2	0.05	0.05	0.2	0.78
S. aureus Terajima		0.05	0.1	0.05	0.05	0.2	0.78
S. pyogenes A65		0.2	0.39	0.2	0.2	1.56	12.5
S. pyogenes Cook		0.2	0.39	0.2	0.2	1.56	12.5
E. coli NIHJ JC-2		0.0063	0.0125	0.0063	0.0125	0.1	0.2
E. coli P-5101		0.0031	0.0125	0.0063	0.0125	0.05	0.2
S. typhi 901		0.0063	0.025	0.0063	0.025	0.1	0.39
S. paratyphi 1015		0.0063	0.0125	0.0125	0.0125	0.05	0.2
S. schottmuelleri 8006		0.0031	0.0125	0.0063	0.0063	0.05	0.1
S. sonnei EW 33		0.0031	0.0125	0.0063	0.0125	0.05	0.1
P. nmorganii IFO 3848		0.0063	0.0125	0.0125	0.0125	0.1	0.2
P. vulgaris OX-19		0.0125	0.05	0.025	0.025	0.1	0.2
P. mirabilis IFO 3849-4		0.2	0.78	0.39	0.39	0.39	1.56

Fortsetzung Tabelle I

Stämme	Verbindungen		1a	2a	3a	4a	A	B
P. rettgeri IFO 3850			0.025	0.1	0.025	0.05	0.2	0.78
K. pneumoniae PCI 602			0.0031	0.0063	0.0031	0.0063	0.05	0.78
E. aerogenes ATCC 13048			0.0125	0.05	0.025	0.05	0.2	0.39
E. cloacae 963			0.0125	0.05	0.025	0.05	0.2	0.39
S. marcescens IFO 3736			0.05	0.2	0.1	0.2	0.2	0.78
P. aeruginosa IFO 3445			0.1	0.39	0.2	0.39	0.39	3.13
P. aeruginosa NCTC 10490			0.1	0.39	0.2	0.2	0.39	3.13
P. aeruginosa 12			0.1	0.2	0.2	0.2	0.39	3.13

Beispiel 21

In Tabelle II ist die Wirksamkeit in vivo gegen systemische Infektionen bei Mäusen gezeigt.

Die einzelnen Verbindungen wurden in entionisiertem Wasser aufgelöst. Die einzelnen Lösungen wurden oral (po) oder intravenös (iv) Mäusen verabreicht, welche bei den unten angegebenen Bedingungen mit den Testorganismen infiziert worden waren. Die mittlere wirksame Dosis (ED_{50}) wurde durch Probitanalyse errechnet. Die Zahlen in der Tabelle zeigen den ED_{50} (mg/kg)-Wert, berechnet für die freie Base.

Versuchsbedingungen:

Mäuse: Männliche Mäuse (ddY-S) mit einem Gewicht von etwa 20 g.

Infektion:

Streptococcus pneumoniae 1

Intraperitoneale Infektion mit 3×10^3 Zellen pro Maus, suspendiert in Gehirn-Herz-Infusionsbrühe.

Streptococcus pyogenes A65

Intraperitoneale Infektion mit 3×10^7 Zellen pro Maus, suspendiert in Gehirn-Herz-Infusionsbrühe.

Escherichia coli P-5101

Intraperitoneale Infektion mit etwa 9×10^6 Zellen pro Maus, suspendiert in Trypto-Sojabrühe mit 4% Mucin.

Pseudomonas aeruginosa 12

Intraperitoneale Infektion mit etwa 5×10^3 Zellen pro Maus, suspendiert in Trypto-Sojabrühe mit 4% Mucin.

Medikation:

Viermal, sofort, 6, 24 und 30 h nach Infektion im Falle von *Streptococcus pneumoniae* 1. Zweimal, sofort und 6 h nach Infektion im Falle von anderen Organismen.

Beobachtung:

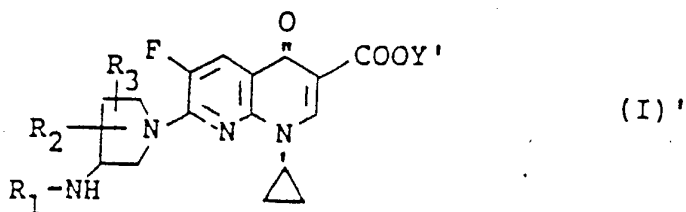
14 Tage im Falle von *Streptococcus pneumoniae* 1. 7 Tage im Falle von anderen Organismen.

Tabelle II - Wirksamkeit in vivo gegen systemische Infek-
tionen bei Mäusen

Verbin- dungen	Streptococcus pyogenes A65		Streptococcus pneumoniae 1		Escherichia coli P5101		Pseudomonas aeruginosa 12	
	po	iv	po	iv	po	iv	po	iv
1a	7.08	2.51	15.2	8.61	0.444	0.0355	1.85	0.516
2a	11.2	4.26	21.5	15.8	0.413	0.0968	2.02	0.902
3a	6.81	1.47	9.64	9.61	0.589	0.0986	2.01	1.05
4a	7.43	2.46	7.27	3.64	0.456	0.0801	1.70	0.968
A	25.4	>12.5	109	16.8	1.73	0.434	4.49	1.56
B	48.8	>25	67.3	33.6	1.54	0.605	6.25	4.61

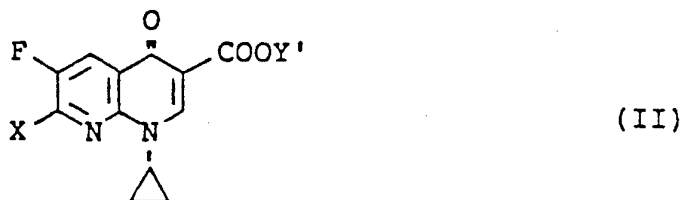
Erfindungsanspruch

1. Verfahren zur Herstellung eines 1,8-Naphthyridinderivats der Formel:



worin R_1 , R_2 und R_3 gleich oder verschieden sind und jeweils für Wasserstoff oder Niedrigalkyl mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen stehen, und Y' für Wasserstoff oder eine aliphatische Gruppe steht, oder seines Salzes, gekennzeichnet dadurch, daß man

- (i) eine Verbindung der Formel:



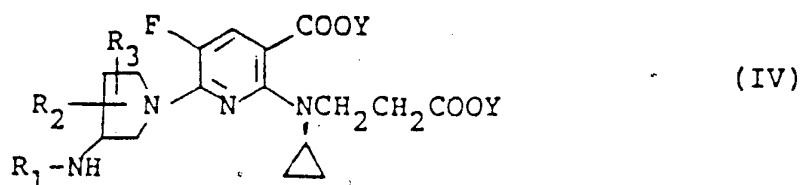
worin X eine durch ein Stickstoffatom in einem Pyrrolidinring mit einem Wasserstoffatom in 1-Stellung des Rings austauschbare reaktive Gruppe bedeutet und Y' die obige Definition hat, mit einem Pyrrolidinderivat der Formel:



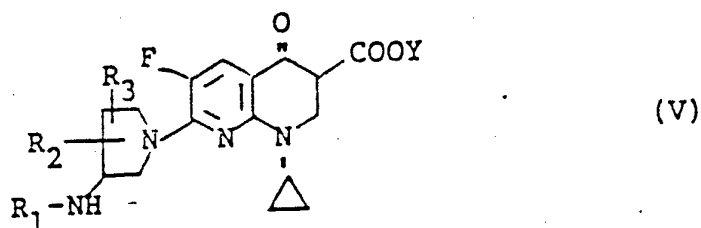
- 2 -

worin R_1 , R_2 und R_3 wie oben definiert sind, umgesetzt,

(ii) ein Pyridinderivat der Formel:

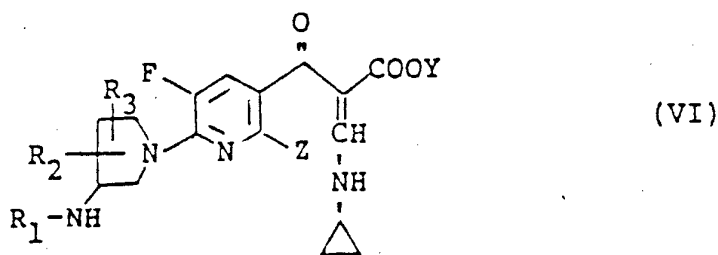


worin Y die gleiche oder eine verschiedene aliphatische Gruppe ist und R_1 , R_2 und R_3 die obigen Definitionen haben, in Gegenwart einer Base cyclisiert, um eine Verbindung der Formel:



worin R_1 , R_2 , R_3 und Y die obigen Bedeutungen haben und sodann die cyclisierte Verbindung dehydriert und gewünschtenfalls die dehydrierte Verbindung hydrolysiert

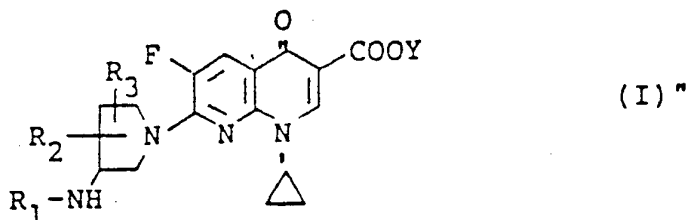
(iii) ein β -Aminoacrylatderivat der Formel:



worin Z für Halogen steht und R_1 , R_2 , R_3 und Y die obigen Definitionen haben, in Gegenwart einer Base

cyclisiert und sodann gewünschtenfalls die cyclisierte Verbindung hydrolysiert oder

(iv) ein 1,8-Naphthyridinderivat der Formel



worin Y, R₁, R₂ und R₃ die obigen Definitionen haben, hydrolysiert und

(v) gewünschtenfalls die so hergestellte Verbindung in ein Salz davon umwandelt.

2. Verfahren nach Punkt 1 zur Herstellung einer Verbindung (I)', bei der R₁ für Wasserstoff oder Niedrigalkyl mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen steht und R₂ und R₃ Wasserstoff sind und Y für Niedrigalkyl mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen steht und Y' für Wasserstoff oder Niedrigalkyl mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen steht.

3. Verfahren nach Punkt 1 zur Herstellung von Verbindungen (I)', worin R₂ für Niedrigalkyl mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen steht und R₁ und R₃, die gleich oder verschieden sind, jeweils für Wasserstoff oder Niedrigalkyl mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen stehen und Y für Niedrigalkyl mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen steht und Y' für Niedrigalkyl mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen steht.