

Изобретение относится к применению производных хинолон- и нафтиридонкарбоновой кислот, которые замещены в 7-положении радикалом 2-окса-5,8-диазабицикло-[4,3,0]-нон-8-ил, а также их солей для лечения *Helicobacter pylori*-инфекций и связанных с ними гастродуоденальных заболеваний.

В результате открытия заново *Helicobacter pylori* (H. Pylori, ранее *Campylobacter pylori*) Уорреном и Маршаллом в 1983 году в последующие годы удалось дальше основательно продвинуть патофизиологические представления о возникновении гастродуоденальных заболеваний человека.

H. pylori считается возбудителем гастрита типа Б и кажется играет определяющую роль в непрерывности пептической язвенной болезни. Эпидемиологические и патологические исследования также показывают связь между длительной колонизацией слизистой оболочки желудка этими бактериями и возникновением определенных форм рака желудка. Поэтому H. pylori в 1994 г. отнесен к канцерогенам первого класса (опаснейшая категория возбудителей рака). Очень редкий вид рака желудка, MALT-лимфома (mucosa-associated lymphoid tissue), по видимому, вызван этим же инфекционным началом. В первых исследованиях, действительно, после полного уничтожения H. pylori исчезли не только реактивные инфильтраты, но также и небольшие MALT-лимфомы. Обсуждается также взаимосвязь с грубо складчатым гастритом. Роль H. pylori при раздраженном желудке (неязвенной диспепсии) пока не ясна.

Различные эпидемиологические исследования привели к выводу, что половина населения земного шара инфицирована этими бактериями. Вероятность заселения желудка бактериями *Helicobacter* возрастает с возрастом. Оптимальное приспособление бактерий *Helicobacter* к условиям жизни исключительно, мало конкурентное заселение желудка кажется является предварительным условием для развития хронической инфекции и для широкого распространения этого патогенного вида бактерий.

Возбудители со своими жгутиками очень подвижны не только в жидкой среде, но и в вязкой среде слизистой оболочки желудка, адгезируют на клетках желудочного эпителия и лучше всего размножаются при содержании кислорода 5 %, такие условия господствуют в слизи стенки желудка. Кроме того, бактерии вырабатывают большое количество фермента уреазы, который расщепляет мочевину на аммиак и двуокись углерода. Возможно, что образующееся "аммиачное облако" помогает им нейтрализовать кислотную среду в микроокружении и таким образом защититься от агрессивной кислоты желудочного сока.

#### **Пептическое язвенное заболевание**

Обнаружение в 70х годах антагонистов гистамин-H<sub>2</sub>-рецепторов сыграло выдающуюся

роль в лечении пептических язвенных заболеваний. Частота хирургических вмешательств при лечении язвенных страданий в мире существенно упала. Этот прием кислотной блокады был еще более улучшен в результате создания ингибиторов удаления протонов.

С помощью кислотнотормозящей терапии можно повлиять во всяком случае только на симптомы язвенного заболевания, которое характеризуется наступлением рецидивов, поэтому речь должна идти о лечении с уничтожением инфекционного начала. Так как практически все пациенты с язвой двенадцатиперстной кишки и подавляющая часть пациентов с язвой желудка обнаруживают H. pylori инфекцию желудка, все они, таким образом, страдают инфекционным заболеванием. Только язвенные заболевания, которые вызваны нестероидальными противовоспалительными средствами, не связаны с H. pylori инфекцией.

Поэтому по рекомендации согласительной конференции, которая была проведена в 1994 году американской организацией здравоохранения (NIH), предложено при положительном результате анализа на наличие инфекционного начала все пациенты с пептическими язвами должны пройти курс терапии по уничтожению инфекции, направленной против H. pylori (NIH Consensus Statement 1:1-23; 1994). Аргументы для этого получены при контрольных терапевтических исследованиях, в которых было показано, что после успешного уничтожения инфекционного начала рецидивы язвы резко снизились (0-29% по сравнению с 61-95%).

#### **H. pylori -терапия**

В современных условиях уничтожение инфекции H. pylori трудно осуществимо на практике. Не существует простой и в то же время надежно действующей терапии. Инфекционное начало надежно защищено и к нему трудно подобраться через слой слизи.

H. pylori чувствителен *in vitro* ко многим антибиотикам. Однако эти антибиотики при монотерапии *in vivo* не эффективны. Сюда относятся среди других пенициллин, амоксициллин, тетрациклин, эритромицин, ципрофлоксацин, метронидазол и кларитромицин. И висмутовые соли и, в меньшей мере, даже ингибиторы удаления протонов (омепразол, лансопразол) действуют антибактериально *in vitro*, но не *in vivo*.

Среди всех модификаций терапии, применяемых до настоящего времени для уничтожения инфекции H. pylori, достаточно действенными оказались только следующие тройные терапии:

- 1) классическая висмутовая тройная терапия (соль висмута плюс два антибиотика) и
- 2) модифицированная тройная терапия (кислотный ингибитор плюс два антибиотика).

Однако эти режимы обстоятельных способов уничтожения инфекции имеют плохое по-

следствие и до 35% из них сопровождаются побочными явлениями (боли в животе, тошнота, понос, сухость во рту, расстройство вкуса и аллергические реакции на коже). Поэтому их широкое применение затруднено. Другим существенным недостатком является большое число принимаемых ежедневно лекарств (12-16 таблеток в день). Этот недостаток особенно отчетливо проявляется при четверной терапии, при которой одновременно с классической тройной терапией принимается замедлитель кислотной секреции.

Применяемая в Германии лучше переносимая двойная терапия (комбинация амоксициллина с омепразолом), однако, слабо действует и создается впечатление, что она не действует у курильщиков и предварительно пролеченных омепразолом.

При тройной терапии в качестве антибиотиков принимают, как правило, амоксилин, нитроимидазольные соединения (метронидазол, тинидазол), тетрациклин, а также, с недавних пор, макролиды (кларитромицин) [в 3-4 частичных дозах].

В мире достигают эффектов уничтожения инфекции 70-90%. Различные факторы влияют на эффект уничтожения инфекции:

1. На первом месте стоит устойчивость инфекционного начала (развивающиеся страны: до 60%, Германия: до 10%) по отношению к метронидазолу, наиболее часто применяемому антибиотику при тройной терапии. И при лечении кларитромицином указывают на недостаток, связанный с развитием устойчивости до 10%.

2. В качестве другого фактора следует назвать вышеупомянутое последствие, характерное для отдельных пациентов.

#### Животные модели

В качестве подходящей модели животных описана *H. felis* модель мыши [A.Lee и др., *Gastroenterology* 99, 1315-1323 (1990)], модифицированная нами таким образом, что она очень хорошо подходит для скрининга и сравнимой оценки вышеуказанных веществ.

Бактерия *H. felis*, похожая на штопор и вырабатывающая уреазу, несмотря на большие морфологические отличия от бактерии *H. pylori*, находится в близком родстве с ней. *H. felis* является естественным жителем слизистой оболочки желудка у собак и кошек. После орального высева возбудителя колонизируют желудок мыши, аналогично тому, как *H. pylori* колонизируют желудок человека. Созданная хроническая длительная инфекция приводит у мышей к активному гастриту и индуцирует соответствующую иммунную реакцию.

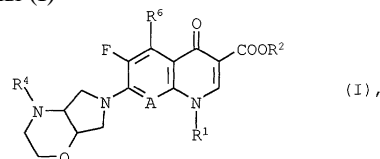
Терапевтическая эффективность испытательных препаратов, установленная на *H. felis* модели мыши рассматривается в литературе как хорошая для соответствующего клинического действия.

Несмотря на очень хорошую *in vitro* активность антибиотиков (например, амоксициллин или эритромицин) против *H. pylori*, они не обнаруживают после монотерапевтического применения клинически никакого значительного терапевтического действия. Этот факт подтверждается с помощью *H. felis* модели мыши. Соответственно, клинически признанное действие по уничтожению инфекционного начала классической тройной терапии подтверждено и на *H. felis* модели мыши.

Из EP-A-350733 и EP-A-550903 (Байер) известны антибактериально действующие производные 7-(2-окса-5,8-дизабицикло[4,3,0]нон-8ил)хинолон- и -нафтиридонкарбоновых кислот. В JP 8048629 (Дейниппон) описано, что такие соединения, как 8-хлор-1-циклопропил-7-((S,S)-2,8-дизабицикло[4,3,0]нон-8-ил)-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновая кислота (BAY Y 3118) проявляет антибактериальное действие против *H. pylori*. Известно, что ряд высокодейственных хинолонов, как например, цiproфлоксацин, ломефлоксацин или офлоксацин (*Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 22, 631-636 [1988], *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 33, 108-109, [1989]) проявляют *in vitro* действие против *Helicobacter* spp. Однако оказалось, что на модели животных (*Helicobacter felis*, мыши) эти клинически используемые антибактериально действующие хинолоны в терапевтически применяемых дозах не в состоянии привести к уничтожению инфекционного начала. Даже при монотерапевтическом лечении с помощью высокодейственных хинолонов, которые еще не поступили на рынок, например, уже упомянутый BAY Y 3118, не удается добиться уничтожения *H. felis* на моделях животных без того, чтобы в связи с высокой токсичностью вещества, часто не погибала большая часть животных. Применение trovафлоксацина или его производных в комбинации с другими антибиотиками, такими как амоксициллин или тетрациклинами или ингибиторами откачки протонов, такими как омепразол, для лечения *H. pylori* описано в EP-A-0676199 и GB-A-2289674 (Пфизер).

Поэтому задачей, лежащей в основе изобретения, было найти относительно хорошо переносимые вещества, которые в состоянии эти высоко специфичные бактерии уничтожить при помощи простой монотерапии.

Было обнаружено, что соединения общей формулы (I)



в которой

$R^1$  означает алкил с числом атомов углерода от 1 до 4, при необходимости замещенный

однократно или двукратно галогеном, фенил, при необходимости замещенный одним или двумя атомами фтора, или циклопропил, при необходимости замещенный одним или двумя атомами фтора,

$R^2$  означает водород, алкил с числом атомов углерода от 1 до 4, при необходимости замещенный гидрокси-, метокси-, амино-, метиламино- или диметиламиногруппой, или означает (5-метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)-метил,

A означает N или C- $R^3$ , причем

$R^3$  означает водород, галоген, метил, метокси-, дифторметокси- или цианогруппу или вместе с  $R^1$  образует мостик структуры

$-*O-CH_2-CH-CH_3$  или  $-*O-CH_2-N-CH_3$ ,

причем атом, помеченный значком \*, связан с атомом углерода A,

$R^4$  означает водород, бензил, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-алкил, (5-метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)-метил, радикалы со структурой  $-CH=CH-COOR^5$ ,

$-CH_2CH_2COOR^5$ ,  $-CH_2CH_2CN$ ,  $-CH_2CH_2COCH_3$ ,  $-CH_2COCH_3$ , в которых

$R^5$  означает метил или этил,  $R^6$  означает водород, амино-, гидроксигруппу, метил или галоген,

в форме рацематов, смесей диастереомеров или в виде энантимерно чистых или диастереомерно чистых веществ, фармацевтически применимые гидраты и/или соли которых, такие как соли присоединения к кислоте, а также соли щелочных, щелочно-земельных металлов, серебра и гуанидиния с лежащими в основе карбоновыми кислотами, проявляют сильное антибактериальное действие по отношению к *Helicobacter ssp.* и могут быть использованы для полного уничтожения этих возбудителей.

Предпочтительны соединения общей формулы (I), в которой

$R^1$  означает трет-бутил, при необходимости замещенный однократно или двукратно фтором, или циклопропил, при необходимости замещенный одним атомом фтора,

$R^2$  означает водород, алкил с числом атомов углерода от 1 до 4 или означает (5-метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)-метил,

A означает C- $R^3$ , причем

$R^3$  означает водород, фтор, метокси-, дифторметокси- или цианогруппу или вместе с  $R^1$  образует мостик структуры

$-*O-CH_2-CH-CH_3$  или  $-*O-CH_2-N-CH_3$ ,

причем атом, помеченный значком \*, связан с атомом углерода A,

$R^4$  означает водород, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-алкил, радикалы со структурой

$-CH_2CH_2COOR^5$ ,  $-CH_2CH_2CN$ ,  $-CH_2COCH_3$ ,

в которых

$R^5$  означает метил или этил,  $R^6$  означает водород, аминогруппу или метил,

и их фармацевтически применимые гидраты и/или соли, такие как соли присоединения к кислоте, а также соли щелочных, щелочно-

земельных металлов, серебра и гуанидиния с лежащими в основе карбоновыми кислотами.

Особо предпочтительны соединения общей формулы (I), в которой

$R^1$  означает трет-бутил, при необходимости замещенный однократно или двукратно фтором, или циклопропил,

$R^2$  означает водород, метил или этил,

A означает C- $R^3$ , причем

$R^3$  означает водород, метокси-, дифторметокси- или цианогруппу или вместе с  $R^1$  образует мостик структуры

$-*O-CH_2-CH-CH_3$  или  $-*O-CH_2-N-CH_3$ ,

причем атом, помеченный значком \*, связан с атомом углерода A,

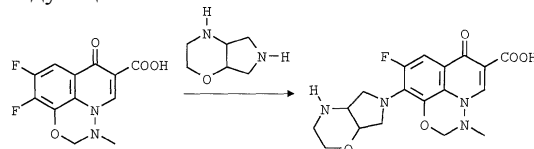
$R^4$  означает водород, метил,  $R^6$  означает водород,

и их фармацевтически применимые гидраты и/или соли, такие как соли присоединения к кислоте, а также соли щелочных, щелочно-земельных металлов, серебра и гуанидиния с лежащими в основе карбоновыми кислотами.

Предметом данного изобретения являются также новые вещества 8-циано-1-циклопропил-6-фтор-7-(2-окса-5,8-диазабицикло[4,3,0]нон-8-ил)-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновая кислота и 1-циклопропил-8-дифторметокси-6-фтор-1,4-дигидро-7-(2-окса-5,8-диазабицикло[4,3,0]нон-8-ил)-4-оксо-3-хинолинкарбоновая кислота, особенно в диастереомерно чистой или в энантимерно чистой форме и их фармацевтически применимые гидраты и/или соли, такие как соли присоединения к кислоте, а также соли щелочных, щелочно-земельных металлов, серебра и гуанидиния с лежащими в основе карбоновыми кислотами. Особо предпочтительна 8-циано-1-циклопропил-6-фтор-7-((1S,6S)-2-окса-5,8-диазабицикло[4,3,0]нон-8-ил)-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновая кислота.

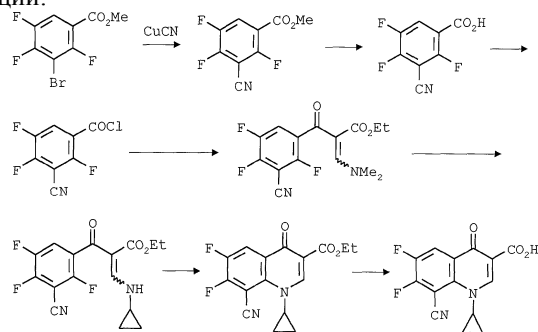
Вещества, которые пригодны для применения, согласно изобретению частично известны из EP-A-0350733, EP-A-0550903, а также из DE-A-4329600 или могут быть получены по описанным там способам.

Например, при применении 9,10-дифтор-3,8-диметил-7-оксо-2,3-дигидро-7Н-пиридо-[1,2,3-d,e][1,3,4]бензоксадиазин-6-карбоновой кислоты и 2-окса-5,8-диазабицикло[4,3,0]нонана протекание реакции можно описать с помощью следующей схемы:

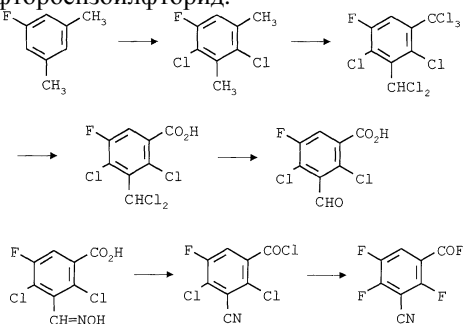


Производные 7-галоген-хинолонкарбоновой кислоты, применяемые для получения соединений формулы (I), соответствующей изобретению, известны или могут быть получены по известным методам. Так 7-хлор-8-циано-1-циклопропил-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновая кислота, соответственно, эти-

ловый эфир 7-хлор-8-циано-1-циклопропил-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты описан в EP-A-0276700. Соответствующие 7-фторпроизводные получают, например, при следующей последовательности реакции:



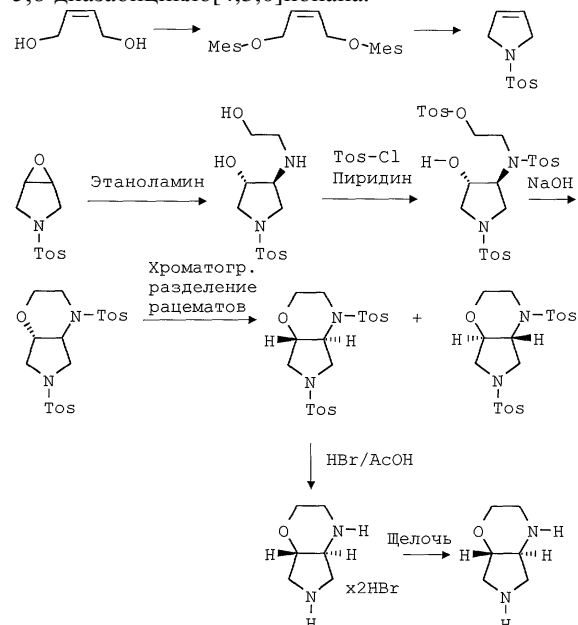
Альтернативный способ для получения промежуточного продукта 2,4-дихлор-3-циано-5-фтор-бензоилхлорида, который служит исходным продуктом для получения 7-хлор-8-циано-1-циклопропил-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты (EP-A-0276700) и который может быть переведен в 3-циано-2,4,5-трифторбензоилфторид исходит из 5-фтор-1,3-ксилола: 5-фтор-1,3-ксилол в присутствии катализатора при ионных условиях хлорируют двухкратно в цикле до 2,4-дихлор-5-фтор-1,3-диметилбензола и в заключение при радикальных условиях хлорируют в боковых цепях до 2,4-дихлор-5-фтор-3-дихлорметил-1-трихлорметилбензол. Его переводят при омылении 2,4-дихлор-5-фтор-3-дихлорметилбензойной кислоты в 2,4-дихлор-5-фтор-3-формилбензойную кислоту и в заключение превращают в 2,4-дихлор-5-фтор-3-N-гидроксииминометилбензойную кислоту. При обработке тионилхлоридом получают 2,4-дихлор-3-циано-5-фтор-бензоилхлорид, который при реакции хлор/фтор-обмена превращают в 3-циано-2,4,5-трифторбензоилфторид.



Амины, используемые для получения соединений формулы (I), известны из EP-A-0550903, EP-A-0551653, а также из DE-A-4309964.

Альтернативный путь для синтеза дигидробромида 1S,6S-2-окса-5,8-диазабицикло[4,3,0]нонана, соответственно, свободного основания 1S,6S-2-окса-5,8-диазабицикло [4,3,0] нонана, а также соответствующих 1R,6R-энантиомеров представлен ниже.

Исходным продуктом для этого синтеза является *cis*-1,4-дигидрокси-2-бутен, который при мезилировании переводят в бис-мезилат, при посредстве тозиламида превращают в 1-тозилпирролидин. Это соединение переводят с помощью *m*-хлорпербензойной кислоты в эпоксид. Раскрытие эпоксидного цикла происходит при нагревании с этаноламином в изопропанол с образованием *trans*-3-гидрокси-4-(2-гидрокси-этиламино)-1-(толуол-4-сульфонил)пирролидин с выходом более 80%. В заключение превращают в пиридин/тетрагидрофуране с тозилхлоридом при охлаждении в трис-тозилат, который в виде сырого продукта в смеси с небольшим количеством тетра-тозилпроизводного при щелочных условиях реакции циклизуют в рацемический *trans*-5,8-бис-тозил-2-окса-5,6-диазабицикло[4,3,0]нонан. На этой стадии осуществляют с высокой селективностью хроматографическое расщепление рацематов на связанном с силикагелем поли(*N*-метакрилоил-*L*-леуцин-*d*-ментиламиде) в качестве стационарной фазы. Желательный энантиомер, (1S,6S)-5,8-бис-тозил-2-окса-5,6-диазабицикло[4,3,0]нонан, получают с чистотой >99%. Отщепление *p*-тозилных защитных групп осуществляют HBr-ледяной уксусной кислотой, при этом образуется дигидробромид (1S,6S)-2-окса-5,8-диазабицикло[4,3,0]нонана, который можно с помощью щелочи, например гидроксида натрия или калия, или с помощью ионообменника перевести в свободное основание. Аналогичная последовательность реакций может быть использована для получения дигидробромида 1R,6R-2-окса-5,8-диазабицикло[4,3,0]нонана.

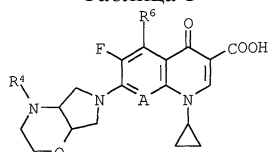


Синтез (1S,6S)-2-окса-5,8-диазабицикло [4,3,0]нонана.

В качестве примеров соединений, соответствующих изобретению, наряду с приведенными в табл. 1 примерами полученных соединений, можно также назвать рацемические формы,

а также энантимерно чистые, соответственно, диастереомерно чистые соединения, которые можно использовать.

Таблица 1



A	R <sup>4</sup>	R <sup>6</sup>
C-H	H	CH <sub>3</sub>
C-H	CH <sub>3</sub>	H
C-CN	H	CH <sub>3</sub>
C-CN	H	NH <sub>2</sub>
C-CN	H	OH
C-CN	H	F
C-CN	CH <sub>3</sub>	H
C-CN	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
C-CN	CH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>
C-CN	CH <sub>3</sub>	OH
C-CN	CH <sub>3</sub>	F
C-OCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>
C-OCH <sub>3</sub>	H	NH <sub>2</sub>
C-CH <sub>3</sub>	H	NH <sub>2</sub>
C-CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>

Соединения, соответствующие изобретению, могут в форме их бетаинов или в форме солей кристаллизоваться с одной или двумя молекулами воды.

Соединения, соответствующие изобретению, действуют сильно антибиотически и обнаруживают при низкой токсичности широкий антибактериальный спектр по отношению к грамположительному и грамотрицательному инфекционному началу, прежде всего по отношению к *Helicobacter ssp.*

Эти важные свойства определяют их применение в качестве химико-терапевтических средств для лечения *Helicobacter pylori*-инфекций и связанных с ними гастродуоденальных заболеваний, которым с помощью веществ, соответствующих изобретению, можно помешать, улучшить и/или вылечить.

Соединения, соответствующие изобретению, применяют в различных фармацевтических формах. Предпочтительными фармацевтическими формами являются таблетки, драже, капсулы, пилюли, грануляты, растворы, суспензии или эмульсии.

Хотя соединения, соответствующие изобретению, вводят как монотерапевтическое средство, их можно при необходимости применять в комбинации с другими лекарствами. В качестве комбинационного партнера можно, например, назвать производные нитроимидазола, например метронидазол, ингибиторы выведения протонов, например омепразол, пантопразол или лансопразол, антагонисты H<sub>2</sub>-рецептора, например, циметидин, ранитидин, фамотидин или ницатидин, соединения висмута, на-

пример, висмутсалицилат или CBS (коллоидальный висмут субцитрат), другие антибиотики, например, амоксициллин, азлоциллин или кларитромицин, антацида.

Минимальные подавляющие концентрации (МПК), которые приведены в табл. 2 для соединений, соответствующих изобретению, в качестве примера для сравнения с ципрофлоксацином, были определены при агар-разбавительном тесте на колумбиа-агар, соответственно, базис 2 агар (оксид) с 10 % лизированной кровью лошади или при pH 7 или pH 5 с 1 г/л мочевины. Испытываемые субстанции тестировались в реплика-чашках, которые каждый раз содержали в два раза разбавленные уменьшающиеся концентрации действующего вещества. Для прививки использовали свежие *Helicobacter*-культуры из жидкой культуры или суспензии микроорганизмов с агаровых пластин. Агаровые пластины, которым была сделана прививка, при 37°C и в атмосфере с 5-10% CO<sub>2</sub> инкубировали в течение 48-72 ч. Считанное значение МПК (мг/л) дает минимальную концентрацию действующих веществ, при которой невооруженным глазом не обнаружено никакого роста. Были использованы следующие *Helicobacter*-изоляты: *H. felis* ATCC 49179, *H. pylori* NCTC 11637, *H. pylori* клинический изолят 008.

Таблица 2. Величина МПК (мг/л) некоторых соединений, соответствующих изобретению, (агар-разбавительный тест)

Пример	МПК(мг/л)	
	<i>H. pylori</i> 008	<i>H. pylori</i> 1637
1A	0,06	Н.д.
2	0,06	Н.д.
4	0,25	0,06
6	0,06	0,06
8	0,06	0,06
13	0,125	0,06
Ципрофлоксацин	0,125	0,125

Для исследования на животных моделях брались женские особи Swiss мышей (в возрасте от 8 до 12 недель, SPF-выращивание), которые содержали на имеющихся в продаже кормах и воде. Для колонизации использовали определенный *H. felis* штамм (ATCC 49179). Бактерии высевали в виде суспензии (0,1 мл с 10<sup>8</sup>-10<sup>9</sup> бактерий) 4 раза в течение 7 дней с помощью желудочного зонда. Альтернативно этому для инфицирования использовали и желудочные гомогенаты ранее инфицированных мышей.

Через 3-5 суток после проведения инфицирования начато лечение испытательными препаратами. В качестве первого результата эффективности лечения измерены уменьшения числа возбудителей инфекции как «клиренс» через 24 ч после последнего лечения (например, 3, 7, 10, 14 суток, 1-3 раза в день). В некоторых случаях установлено и полное уничтожение возбу-

лей инфекции через 2-4 недели после окончания лечения. По аналогии с применяемым в клинической диагностике "CLO"-тестом (максимально переносимые концентрации) проводят уреаз-тест на основе микротитрования. Проверляли определенные биопсаты желудка на изменение окраски в течение 24 ч.

В табл. 3 в качестве примера удивительно высокой эффективности действия *in vivo* соединений, соответствующих изобретению, приведен терапевтический результат после семидневного лечения инфицированных мышшей с помощью 8-циано-1-циклопропил-6-фтор-7-((1S,6S)-2-окса-5,8-диазабицикло[4,3,0]нон-8-ил)-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты (пример 1А), а также с помощью 9-фтор-3-метил-10-((1S,6S)-2-окса-5,8-диазабицикло[4,3,0]нон-8-ил)-7-оксо-2,3-дигидро-7Н-пиридо[1,2,3-d,e][1,3,4]бензоксадиазин-6-карбоновой кислоты (пример 2) по сравнению с лечением ципрофлоксацином, в то время как с помощью ципрофлоксацина при этих условиях опыта никакого клиренса не достигнуто, он достигает у соединений, соответствующих изобретению, 100%. Десятидневное лечение мышшей дозами 2x10мг/кг 8-циано-1-циклопропил-6-фтор-7-((1S,6S)-2-окса-5,8-диазабицикло[4,3,0]нон-8-ил)-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты привело даже к полному уничтожению возбудителей инфекции.

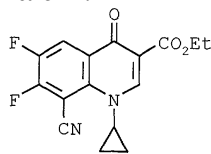
Таблица 3. Терапевтические результаты после семидневного лечения инфицированных (*H. felis* ATCC 49179) мышшей (по 5 животных в группе)

Пример	Доза (мг/кг)	Клиренс	%
1А	2x10	5/5	100
2	2x10	5/5	100
Ципрофлоксацин	2x10	0/5	0

### Примеры

Получение промежуточных продуктов.

Пример П 1. Этиловый эфир 8-циано-1-циклопропил-6,7-дифтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолиновой кислоты.



а. Метилловый эфир 3-бром-2,4,5-трифторбензойной кислоты.

К смеси 1460 мл метанола и 340 г триэтиламина добавляют каплями при охлаждении льдом 772 г 3-бром-2,4,5-трифторбензоил-фторида. После этого 1 ч перемешивают при комнатной температуре. Отгоняют растворитель из реакционной смеси, остаток растворяют в воде и метилхлориде и водную фазу еще раз встряхивают с метилхлоридом. После высушивания органической фазы над сульфатом натрия отгоняют растворитель и остаток перего-

няют в вакууме. Получают 752,4 г метилового эфира 3-бром-2,4,5-трифторбензойной кислоты с температурой кипения 122°C/20 мбар.

б. Метилловый эфир 3-циано-2,4,5-трифторбензойной кислоты.

269 г Метилового эфира 3-бром-2,4,5-трифторбензойной кислоты и 108 г цианида меди нагревают в 400 мл диметилформамида в течении 5 ч с обратным холодильником. После этого отгоняют в вакууме все летучие составные части реакционной смеси. Затем дистиллят фракционируют на колонне. Получают 133 г метилового эфира 3-циано-2,4,5-трифторбензойной кислоты с температурой кипения 88-89°C/0,01 мбар.

в. 3-Циано-2,4,5-трифторбензойная кислота.

Раствор 156 г метилового эфира 3-циано-2,4,5-трифторбензойной кислоты в 960 мл ледяной уксусной кислоты, 140 мл воды и 69 мл концентрированной серной кислоты 8 ч нагревают с обратным холодильником. Затем большую часть уксусной кислоты отгоняют в вакууме и к остатку добавляют воду. Выпадающее в осадок твердое вещество отсасывают, промывают водой и сушат. Получают 118,6 г 3-циано-2,4,5-трифторбензойной кислоты в виде белого твердого вещества с температурой плавления 187-190°C.

г. Хлорид 3-циано-2,4,5-трифторбензойной кислоты.

111 г 3-Циано-2,4,5-трифторбензойной кислоты и 84 г оксалилхлорида в 930 мл сухого метилхлорида при добавлении нескольких капель диметилформамида перемешивают 5 ч при комнатной температуре. Затем метилхлорид отсасывают и остаток перегоняют в вакууме. Получают 117,6 г 3-циано-2,4,5-трифторбензоилхлорида в виде желтого масла.

д. Этиловый эфир 2-(3-циано-2,4,5-трифторбензоил)-3-диметиламиноакриловой кислоты.

К раствору 36,5 г этилового эфира 3-диметиламина-акриловой кислоты и 26,5 г триэтиламина в 140 мл толуола добавляют каплями раствор 55 г хлорида 3-циано-2,4,5-трифторбензойной кислоты в 50 мл толуола таким образом, что температура сохраняется в интервале 50 и 55°C. После этого еще 2 ч перемешивают при 50°C. Растворитель отгоняют в вакууме и остаток без дальнейшей переработки используют в следующей стадии.

д. Этиловый эфир 2-(3-циано-2,4,5-трифторбензоил)-3-циклопропиламиноакриловой кислоты.

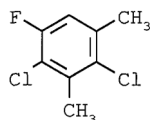
К реакционному продукту стадии г добавляют каплями 30 г ледяной уксусной кислоты при 20°C. В заключение добавляют каплями раствор 15,75 г циклопропиламина в 30 мл толуола. Смесь перемешивают в течение одного часа при 30°C. Затем добавляют 200 мл воды, перемешивают 15 мин, отделяют органическую

фазу и протряхивают ее еще один раз со 100 мл воды. После этого органическую фазу сушат над сульфатом натрия и в вакууме отгоняют растворитель. Сырой продукт, полученный таким образом, используют без дальнейшей переработки в следующей стадии.

е. Этиловый эфир 8-циано-1-циклопропил-6,7-дифтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хиолинкарбоновой кислоты.

Реакционный продукт стадии д и 27,6 г карбоната калия перемешивают в 80 мл диметилформамида 16 ч при комнатной температуре. После этого реакцию смесь выливают в 750 мл ледяной воды, твердое вещество отсасывают и промывают 80 мл холодного метанола. После высушивания получают 47 г этилового эфира 8-циано-1-циклопропил-6,7-дифтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хиолинкарбоновой кислоты с температурой плавления 209-211°C.

Пример П 2. 2,4-Дихлор-5-фтор-1,3-диметилбензол.



а) В отсутствии растворителя.

В 124 г 3,5-диметилфторбензола вводят 1 г безводного хлорида железа(III) и вводят со скоростью хлор (около 4 ч), с которым протекает реакция. Она вначале немного экзотермична (возрастание температуры от 24 до 32°C) и ее поддерживают охлаждая ниже 30°C. После введения 120 г хлора реакционная смесь становится твердой. Согласно хроматографическому анализу образуется 33,4% монохлорсоединения, 58,4% желаемого продукта и 5% соединений с большим числом атомов хлора. Хлороводород отсасывают и реакционную смесь в заключение при вакууме, создаваемом струйным водяным насосом, перегоняют в колонне.

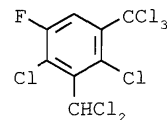
В первом отгоне получают при 72-74°C/22 мбар 49 г 2-хлор-5-фтор-1,3-диметилбензол. После промежуточного отгона в 5 г выделяют при 105°C/22 мбар 75 г 2,4-дихлор-5-фтор-1,3-диметилбензола, температура плавления 64-65°C.

б) В дихлорметане.

1 кг 3,5 диметилфторбензола с 15 г безводного хлорида железа(III) растворяют в 1,2 дихлорэтане и вводят хлор по мере хода реакции (около 4 ч). Она вначале немного экзотермична (возрастание температуры от 24 до 32°C) и ее поддерживают, охлаждая ниже 30°C. После введения 1200 г хлора, согласно газохроматографическому анализу образуется 4% монохлорсоединения, 81,1% желаемого продукта и 13,3% соединений с большим числом атомов хлора. После отгонки растворителя и хлороводорода остаток при вакууме, создаваемом струйным водяным насосом, перегоняют в колонне.

В первом отгоне получают 40 г 2-хлор-5-фтор-1,3-диметилбензола. После небольшого промежуточного отгона выделяют при 127-128°C/50 мбар 1115 г 2,4-дихлор-5-фтор-1,3-диметилбензола.

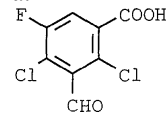
Пример П 3. 2,4-Дихлор-5-фтор-3-дихлорметил-1-трихлорметилбензол.



В аппаратуру для фотохлорирования с вводом для хлора и отводом для хлороводорода к газоочистителю, а также с источником света вблизи трубки, по которой вводится хлор, загружают 1890 г 2,4-дихлор-5-фтор-1,3-диметилбензола и при 140-150°C вводят дозированно хлор. В течение 30 ч вводят 3850 г хлора. Количество желаемого продукта составляет, согласно газовой хроматографии, 71,1%, доля менее хлорированных соединений 27,7%.

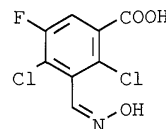
Перегонка в 60 см колонне со спиралью Вильсона дает 1142 г в первом отгоне, который повторно используют для хлорирования. Главный погон при 160-168°C дает 2200 г 2,4-дихлор-5-фтор-3-дихлорметил-1-трихлорметилбензола с температурой плавления 74-76°C. После перекристаллизации пробы из метанола температура плавления составляет 81-82°C.

Пример П 4. 2,4-Дихлор-5-фтор-3-формилбензойная кислота.



В аппаратуру для перемешивания с газоотводом загружают 2500 мл 95%-ной серной кислоты при 70°C и вводят каплями 500 г расплавленного 2,4-дихлор-5-фтор-3-дихлорметил-1-трихлорметилбензола. Через небольшое время начинает образовываться хлористый водород. В течение 2 ч проводят дозировку и перемешивают до прекращения газовой выделения. После охлаждения до 20°C реакционную смесь выливают на 4 кг льда и выпадающее твердое вещество отсасывают. Продукт промывают водой и сушат. Выход: 310 г. Температура плавления: 172-174°C.

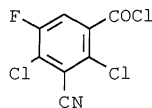
Пример П 5. 2,4-Дихлор-5-фтор-3-N-гидроксииминометилбензойная кислота.



В аппаратуру для перемешивания загружают 80 г хлорида гидроксиламмония в 500 мл этанола и вводят каплями 45%-ный натровый щелок и в заключение при 40-45°C вводят 200 г 2,4-дихлор-5-фтор-3-формилбензойной кислоты. Реакция слегка экзотермична и 5 ч при температуре 60°C перемешивают. После охлаждения продукта до комнатной температуры введе-

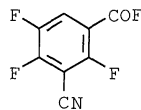
нием каплями соляной кислоты доводят до pH < 3, продукт растворяют в трет-бутилметилом эфире, органическую фазу отделяют и растворитель отгоняют. Остаток содержит 185 г 2,4-дихлор-5-фтор-3-N-гидроксииминометилбензойной кислоты, температура плавления: 190-194°C.

Пример П 6. 2,4-Дихлор-3-циано-5-фторбензоилхлорид.



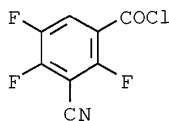
В аппаратуру для перемешивания с дозирочным устройством и газоотводом через противоточный холодильник к газоочистителю загружают 600 мл тионилхлорида и при 20°C вводят 210 г 2,4-дихлор-5-фтор-3-N-гидроксииминометилбензойной кислоты по мере образования хлороводорода и двуокиси серы. После добавления смесь до окончания газообразования нагревают при обратной перегонке. В заключение проводят перегонку и в области температуры кипения 142-145°C/10 мбар получают 149 г 2,4-дихлор-3-циано-5-фторбензоилхлорида (содержание, согласно ГХ, 98,1%). Температура плавления: 73-75°C.

Пример П 7. 3-Циано-2,4,5-трифторбензоилфторид.



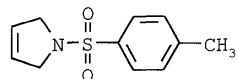
50 г Фторида калия суспендируют в 120 мл тетраметилсульфона и при 15 мбар для сушки перегоняют (около 20 мл). В завершение добавляют 50,4 г 2,4-дихлор-3-циано-5-фторбензоилхлорида и в отсутствие влажности перемешивают 12 ч при внутренней температуре 180°C. При вакуумной перегонке получают 32,9 г 3-циано-2,4,5-трифторбензоилфторида в области температуры кипения 98-100°C/12 мбар.

Пример П 8. 3-Циано-2,4,5-трифторбензоилхлорид.



76,6 г 3-Циано-2,4,5-трифторбензоилфторида загружают с 1 г безводного хлорида алюминия при 60-65°C, а затем в ходе газовойделения добавляют каплями 25 г тетраоксида кремния. После окончания газовойделения при 65°C проводят перегонку в вакууме. В области температуры кипения 120-122°C/14 мбар получают 73,2 г 3-циано-2,4,5-трифторбензоилхлорида.

Пример П 9. 1-(Толуол-4-сульфонил)пирролин.



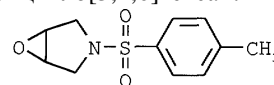
В котел HC4 объемом 20 л загружают 2,016 кг (17,6 моль) метансульфонилхлорида в

12 л дихлорметана и при внутренней температуре -10°C при сильном охлаждении (-34°C) добавляют каплями раствор 705 г (8,0 моль) 2-бутен-1,4-диола в 1,944 кг (2,68 л, 19,2 моль) триэтиламина в течение 30 мин. Получают желтую суспензию, которую перемешивают еще один час при -10°C, и затем добавляют 4 л воды, причем температура возрастает до 0°C. Суспензию нагревают до комнатной температуры, 10 мин перемешивают при комнатной температуре и затем всасывают в 30-литровую разделительную грушу. Фазы разделяют (хорошее разделение) и водную фазу перемешивают с 2 л дихлорметана. Объединенные дихлорметановые фазы помещают в предварительно охлажденный 20 л котел HC4 и выдерживают при температуре 0°C.

В другой 20 л котел HC4 с дистилляционным мостиком загружают 1,37 кг (8,0 моль) амид толуолсульфоновой кислоты в 6 л толуола. Добавляют 3,2 кг 45 %-ного натрового щелока, 0,8 л воды и 130,5 г гидросульфата тетрабутиламмония, нагревают максимально до 40°C внутренней температуры и создают вакуум. После этого полученный ранее дихлорметановый раствор (15,2 л) вводят каплями в течение 1,5 ч, при этом дихлорметан отгоняют при 450 мбар (температура бани: 60°C). При перегонке происходит пенообразование. В конце получают раствор при внутренней температуре 33-40°C. После окончания введения продолжают отгонять дихлорметан до тех, пока почти не прекратится образование дистиллята (продолжительность: около 85 мин, внутренняя температура 40°C и температура бани в конце 60°C). Содержимое котла в теплом состоянии переводят в разделительную грушу и котел промывают 5 л воды и 2 л толуола при 50°C. Перед разделением фаз твердые частицы отсасывают в промежуточной фазе и промывают 0,5 л толуола. Органическую фазу перемешивают с 2,4 л воды, отделяют и выпаривают до сухой на ротационном испарителе. Твердый остаток (1758 г) суспендируют в 1,6 л метанола, переводят в 10-литровую планшифколбу и колбу промывают 2,4 л диизопропилового эфира. Нагревают при обратной перегонке (59°C) и перемешивают еще 30 мин при обратной перегонке. Суспензию охлаждают до 0°C, перемешивают 1 ч при 0°C, отсасывают и промывают 0,8 л холодной смеси метанол/диизопропиловый эфир (1:1,5). Кристаллизат сушат в атмосфере азота при 50°C/400 мбар.

Выход: 1456 г (81,5 % от теор.).

Пример П 10. 3-(Толуол-4-сульфонил)-6-окса-3-аза-бицикло[3,1,0]гексан.



334,5 г 1-(толил-4-сульфонил)пирролина растворяют в 1,5 л дихлорметана при комнатной температуре и в течение 15 мин добавляют суспензию 408 г (около 1,65-1,77 моль) 70-75%-ной

м-хлорпербензойной кислоты в 900 мл дихлорметана (охлаждается при получении). Нагревают 16 ч при обратной перегонке (тест на перекись с помощью КJ/крахмал бумаги показывает еще содержание перекиси), суспензию охлаждают до 5°C, отсасывают выпавшую м-хлорбензойную кислоту и промывают 300 мл дихлорметана (тест на перекись с осадком: отрицательный, осадок выбрасывают). Фильтрат для разрушения избыточной перекиси промывают дважды каждый раз 300 мл 10 %-ного раствора сульфата натрия (тест на перекись теперь отрицательный), экстрагируют 300 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия, промывают водой, сушат над сульфатом натрия и отгоняют растворитель до четверти объема. Еще один тест на перекись: отрицательный. Отгоняют растворитель из смеси и твердый остаток при охлаждении льдом перемешивают с 400 мл изопропанола, осадок отсасывают и сушат в вакууме при 70°C.

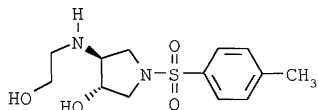
Выход: 295 г (82,3 %).

Температура плавления: 136-139°C.

ТСХ (дихлорметан/метанол 98:2): 1НК (иодная камера).

(ТСХ-тонкослойная хроматография).

Пример П 11. Транс-3-гидрокси-4-(2-гидроксиэтиламино)-1-(толуол-4-сульфонил)пирролидин.

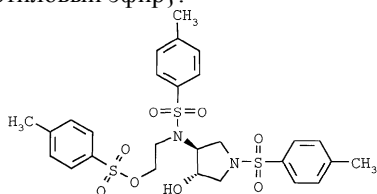


643,7 г (2,65 моль) 3-(толил-4-сульфонил)-6-окса-3-азабицикло-[3,1,0]гексан с 318,5 г этаноламина в 4 л изопропанола кипятят 16 ч с обратным холодильником. После ТСХ контроля добавляют еще 35,1 мл (всего 5,86 моль) этаноламина и снова кипятят до следующего утра. Исходную смесь в горячем виде отсасывают и фильтрат уменьшают в объеме до 3,5 л на ротационном испарителе. После введения затравки и перемешивания при комнатной температуре добавляют 3,5 л диизопропилового эфира и перемешивают 6 ч при 0°C. Выпавший кристаллизат отсасывают, промывают 250 мл смеси изопропанол/диизопропиловый эфир (1:1) и два раза промывают 300 мл диизопропилового эфира и в течение ночи сушат в высоком вакууме.

Выход: 663,7 г (83% от теор.).

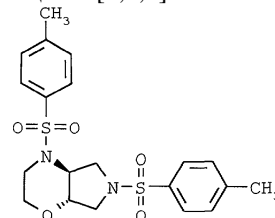
Содержание: 96,1% (в % площади, согласно жидкостной хроматограмме НР).

Пример П 12. Транс-толуол-4-сульфоновая кислота-{2-[[4-гидрокси-1-(толуол-4-сульфонил)пирролидин-3-ил]-(толуол-4-сульфонил)амино]этилового эфира}.



552 г (1,837 моль) транс-3-гидрокси-4-(2-гидроксиэтиламино)-1-(толуол-4-сульфонил)пирролидин растворяют под аргоном с 1,65 л пиридина и 0,8 л тетрагидрофурана и при -10°C добавляют порционно всего 700 г (3,675 моль) п-толуолсульфонилхлорида. Реакционную смесь затем перемешивают 16 ч при этой температуре. Переработку осуществляют при добавлении 4,3 л 18,5 %-ного водного раствора соляной кислоты, двукратной экстракцией дихлорметаном (3л, 2л), промывкой объединенных органических фаз насыщенным раствором гидрокарбоната натрия (3л, 2 л), сушкой над сульфатом натрия, отсасыванием и отгонкой растворителя в вакууме. Остаток сушат в течение ночи при откачке масляным насосом и в сыром виде используют в следующей реакции. Получено 1093 г в виде твердой пены (содержание [в % площади на жидкостной хроматограмме НР] : 80% трис-тозил-продукта и 13% тетра-тозил-продукта, выход смотри в следующей стадии).

Пример П 13. Рац. транс-5,8-бис-тозил-2-окса-5,6-дизабицикло[4,3,0]нонан.



1092 г Сырого транс-толуол-4-сульфоновая кислота-{2-[[4-гидрокси-1-(толуол-4-сульфонил)пирролидин-3-ил]-(толуол-4-сульфонил)амино]этилового эфира} растворяют в 9,4 л тетрагидрофурана и при 0-3°C превращают с 1,4 л 1,43 молярного раствора гидроокиси натрия в метаноле. Через полчаса при этой температуре к реакционной смеси добавляют 2,1 л воды и 430 мл разбавленной уксусной кислоты (2:1) и добавляют в качестве затравки ранее выделенные кристаллы транс-толуол-4-сульфоновая кислота-{2-[[4-гидрокси-1-(толуол-4-сульфонил)пирролидин-3-ил]-(толуол-4-сульфонил)амино]этилового эфира}. Суспензию перемешивают в течение ночи при 0 до -4°C. На следующее утро кристаллы отсасывают, дважды промывают каждый раз в 400 мл холодной смеси тетрагидрофуран/вода (4:1) и при 3 мбар и при 50°C сушат в течение ночи.

Выход: 503 г белых кристаллов (62,7 % от теор. в ходе двух стадий), содержание: 99,7 % (в % площади на жидкостной хроматограмме НР).

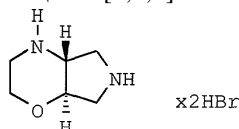
Пример П 14. Разделение рацематов рац. транс-5,8-бис-тозил-2-окса-5,6-дизабицикло[4,3,0]нонана с помощью препаративной хроматографии.

Хроматография рацематов происходит при комнатной температуре на колонке (внутренний диаметр 75 мм), которая набита 870 г хиральной стационарной фазы (связанный с силикагелем поли(N-метакрилоил-L-леуцин-d-ментиламид)

на основе меркапто-модифицированного силикагеля полигозил 100, 10 $\mu$ м, смотри EP-A-0379917) (высота набивки: 38 см). Детектирование осуществляется с помощью УФ-детектора при 254 нм. В качестве пробы берут раствор с концентрацией 100 г рац. транс-5,8-бис-тозил-2-окса-5,6-диазабицикло[4,3,0]нонана в 3000 мл тетрагидрофурана. Разделительный цикл осуществляют при следующих условиях: с помощью насоса в течение 2 мин подают в колонку со скоростью потока 50 мл/мин часть раствора пробы и одновременно со скоростью потока 50 мл/мин чистый н-гептан. После этого элюируют в течение 18 мин смесью н-гептан/тетрагидрофуран (3/2 об./об.) при потоке 100 мл/мин. Затем элюируют в течение 3 мин потоком 100 мл/мин чистым тетрагидрофураном. После этого элюируют н-гептан/тетрагидрофураном (3/2 об./об.). Этот цикл многократно повторяют.

Энантиомер, элюированный первым, (1R,6R)-5,8-бис-тозил-2-окса-5,6-диазабицикло[4,3,0]нонан, который выделяют при отгонке растворителя. Элюат энантиомера с большим удерживанием сильно упаривают в вакууме, выпавший кристаллизат отсасывают и сушат. При разделении рацематов таким способом получают из 179 г рацемата 86,1 г (96,2% от теор.) энантиомера (1S,6S)-5,8-бис-тозил-2-окса-5,6-диазабицикло[4,3,0]нонана с чистотой >99%.

Пример П 15. Дигидробромид (1R,6R)-2-окса-5,6-диазабицикло[4,3,0]нонана.



38,3 г (87 ммоль) (1R,6R)-5,8-Бис-тозил-2-окса-5,6-диазабицикло-[4,3,0]нонана в 500 мл 33%-ной HBr/ледяной уксусной кислоты превращают с 70 г анизолы и 4 ч нагревают при 60°C (баня). После выстаивания в течение ночи суспензию охлаждают, осадок отсасывают, промывают 100 мл абсолютного этанола и при 70°C сушат в высоком вакууме.

Выход: 23,5 г (93 %) белого твердого продукта.

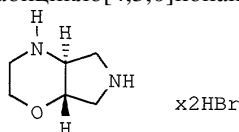
Температура плавления: 309-310°C (разл.).

ТСХ(дихлорметан/метанол/17%

водн.аммиак 30:8:1):1НК.

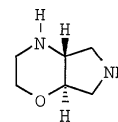
$[\alpha]_D^{25}$ : +0,6°(c=0,53, H<sub>2</sub>O) (колеблется).

Пример П 16. Дигидробромид (1S,6S)-2-окса-5,6-диазабицикло[4,3,0]нонана.



Аналогично примеру П 15 получают из дигидробромид (1S,6S)-5,8-бис-тозил-2-окса-5,6-диазабицикло[4,3,0]нонана.

Пример П 17. (1R,6R)-2-окса-5,8-Диазабицикло[4,3,0]нонан.

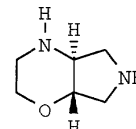


1 Метод: 5,8 г (20 ммоль) дигидробромид (1R,6R)-2-окса-5,8-диазабицикло[4,3,0]нонана суспендируют в 100 мл изопропанола, добавляют 2,4 г (42,9 ммоль) порошкообразной гидроокиси калия и примерно на 1 ч оставляют в ультразвуковой бане. Суспензию охлаждают в ледяной бане, фильтруют, нерастворенную соль промывают изопропанолом и фильтрат после отгонки растворителя перегоняют в трубчатой печи при температуре печи 150-230°C и 0,7 мбар. Получают 2,25 г (87,9 % от теор.) вязкого масла, которое кристаллизуется.  $[\alpha]_D^{25}$ : -21,3° (c=0,92, CHCl<sub>3</sub>). Соответственно, это превращение можно проводить в этаноле.

2 Метод: гомогенизованную смесь из дигидробромид (1R,6R)-2-окса-5,8-диазабицикло[4,3,0]нонана и 620 мг (11 ммоль) порошкообразной гидроокиси калия в сухом виде помещают в аппаратуру с трубчатой печью и перегоняют при возрастающей до 250°C температуре печи и 0,2 мбар. Получают 490 мг (76,6 % от теор.) (1R,6R)-2-окса-5,8-диазабицикло[4,3,0]нонана в виде вязкого масла, которое медленно кристаллизуется.

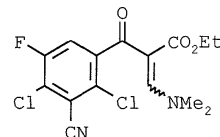
3 Метод: 100 г влажного предварительно обработанного катионного ионообменника (Dowex 50WX, H<sup>+</sup>-форма, 100-200 меш, емкость 5,1 экв/г сухой или 1,7 экв/мл) набивают в колонку, активируют 200 мл 1н. HCl и промывают до нейтральной 3 л воды. Раствор 2,9 г (10 ммоль) дигидробромид (1R,6R)-2-окса-5,8-диазабицикло[4,3,0]нонана в 15 мл воды подают на ионообменник и затем промывают 2 л воды и элюируют 1 л примерно 1н. раствора аммиака. Растворитель элюата отгоняют в вакууме. Выход: 1,3 г вязкого масла (колич.). ТСХ (дихлорметан/метанол/17% водн. аммиак 30:8:1):1НК. ГХ: 99,6 % (площадь).

Пример П 18. (1S,6S)-2-Окса-5,8-диазабицикло[4,3,0]нонан.



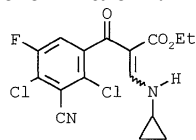
Аналогично примеру П 17 из дигидробромид (1S,6S)-2-окса-5,8-диазабицикло-[4,3,0]нонана получают свободное основание (1S,6S)-2-окса-5,8-диазабицикло[4,3,0]нонан.

Пример П 19. Этиловый эфир 2-(2,4-дихлор-3-циано-5-фторбензоил)-3-диметиламиноакриловой кислоты



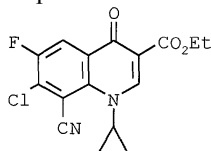
К раствору 626 г (4,372 моль) этилового эфира 3-диметиламиноакриловой кислоты и 591 г (4,572 моль) этилдиизопропиламина (основание Хюнига) в 1060 мл дихлорметана добавляют каплями вначале при комнатной температуре раствор 1075 г 2,4-дихлор-3-циано-5-фторбензоилхлорида (около 94 %-ного, соответственно, 1010,5 г = 4,00 моль) в 850 мл дихлорметана. При этом возрастает температура до 50-55°C (капают в течение 90 мин). После этого перемешивают 2 ч при температуре 50°C и реакционную смесь без дальнейшей переработки используют в следующей стадии.

Пример П 20. Этиловый эфир 2-(2,4-дихлор-3-циано-5-фторбензоил)-3-циклопропиламиноакриловой кислоты.



К реакционной смеси вышеприведенной стадии добавляют каплями при охлаждении при 15°C 306 г (5,1 моль) ледяной уксусной кислоты. Затем при дальнейшем охлаждении до 10-15°C добавляют каплями 267,3 г (4,68 моль) циклопропиламина. Сразу после этого в реакционную смесь, охлаждаемую льдом, добавляют 1300 мл воды и 15 мин хорошо перемешивают. Дихлорметановую фазу отделяют и используют в следующей стадии.

Пример П 21. Этиловый эфир 7-хлор-8-циано-1-циклопропил-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты



К нагретой до 60-70°C суспензии 353 г (2,554 моль) карбоната калия в 850 мл N-метилпирролидона добавляют каплями дихлорметановую фазу из предыдущей стадии (около 90 мин). Во время добавления одновременно отгоняют дихлорметан из реакционной смеси. В заключение реакционную смесь хорошо перемешивают еще 5,5 ч при 60-70°C. Охлаждают до 50°C и отгоняют при вакууме 250 мбар остаточный дихлорметан. Затем при комнатной температуре при охлаждении льдом добавляют каплями 107 мл 30%-ной соляной кислоты, благодаря чему устанавливают pH-величину 5-6. После этого при охлаждении льдом добавляют 2200 мл воды. Реакционную смесь хорошо перемешивают 15 мин, твердое вещество отсасывают и промывают на нутч-филт্রে два раза 1000 мл воды и три раза 1000 мл этанола, а в заключение сушат в вакуумном сушильном шкафу при 60°C.

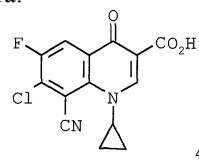
Выход: 1200 г (89,6 % от теор.).

Этот продукт, при необходимости, можно еще почистить, при этом твердое вещество в 2000 мл этанола 30 мин перемешивают с обратным холодильником. Отсасывают в горячем состоянии, промывают 500 мл этанола и сушат при 60°C в вакууме.

Температура плавления: 180-182°C.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 1,2-1,27 (m; 2H), 1,41(t; 3H), 1,5-1,56(m; 1H), 4,1-4,8(m; 1H), 4,40(q; 1H), 8,44(d, J = 8,2 Hz; 1H), 8,64(s; 1H) миллионных долей.

Пример П 22. 7-Хлор-8-циано-1-циклопропил-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновая кислота.

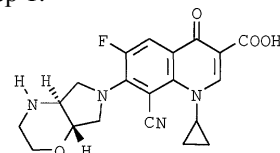


33,8 г (0,1 моль) этилового эфира 7-хлор-8-циано-1-циклопропил-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты в смеси с 100 мл уксусной кислоты, 20 мл воды и 10 мл концентрированной серной кислоты нагревают 3 ч при обратной перегонке. После охлаждения выливают на 100 мл ледяной воды, выпавший осадок отсасывают, промывают водой и при 60°C сушат в вакууме.

Выход: 29,6 г (96 % от теор.). Температура плавления: 276-277°C (разл.).

#### Получение действующих веществ

Пример 1.



А) 8-Циано-1-циклопропил-6-фтор-7-((1S,6S)-2-окса-5,8-диазабицикло[4,3,0]нон-8-ил)-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновая кислота.

1,00 г (3,26 ммоль) 7-хлор-8-циано-1-циклопропил-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты перемешивают с 501 мг (3,91 ммоль) (1S,6S)-2-окса-5,8-диазабицикло[4,3,0]нонана и 0,9 мл триэтиламина в 30 мл ацетонитрила в течение 25 ч в атмосфере аргона при 40-45°C. Все летучие компоненты удаляют в вакууме и остаток перекристаллизовывают из этанола.

Выход: 1,22 г (94 %). Температура плавления: 294°C (разл.).

Б) Гидрохлорид 8-циано-1-циклопропил-6-фтор-7-((1S,6S)-2-окса-5,8-диазабицикло[4,3,0]нон-8-ил)-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты.

200 мг (0,63 ммоль) Этилового эфира 8-циано-1-циклопропил-6,7-дифтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты перемешивают с 97 мг (0,75 ммоль) ((1S,6S)-2-окса-5,8-диазабицикло[4,3,0]нонана и 0,17 мл триэтиламина в 3 мл ацетонитрила в течение 2 ч в атмо-

сфере аргона при 40-45°C. Все летучие компоненты удаляют в вакууме, к остатку добавляют воду, нерастворимые частицы отфильтровывают и фильтрат экстрагируют дихлорметаном. Органическую фазу сушат над сульфатом натрия и отгоняют растворитель в вакууме. Полученный остаток растворяют в 6 мл тетрагидрофурана и 2 мл воды и добавляют 30 мг (0,72 ммоль) моногидрата гидроокиси лития. После 16 ч перемешивания при комнатной температуре подкисляют разбавленной соляной кислотой и получающийся осадок отсасывают и сушат.

Выход: 153 мг (57 %). Температура плавления: >300°C.

В) Гидрохлорид 8-циано-1-циклопропил-6-фтор-7-((1S,6S)-2-окса-5,8-диазабицикло[4,3,0]нон-8-ил)-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты.

1 г (2,5 ммоль) 8-циано-1-циклопропил-6-фтор-7-((1S,6S)-2-окса-5,8-диазабицикло[4,3,0]нон-8-ил)-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты суспендируют с 20 мл воды, к суспензии добавляют 10 мл 1н. соляной кислоты, перемешивают 3 ч при комнатной температуре. Полученный осадок отсасывают, промывают этанолом и сушат при 80°C в высоком вакууме.

Выход: 987 мг (90,6 % от теор.). Температура плавления: 314-316°C (разл.).

Г) Гидрохлорид 8-циано-1-циклопропил-6-фтор-7-((1S,6S)-2-окса-5,8-диазабицикло[4,3,0]нон-8-ил)-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты.

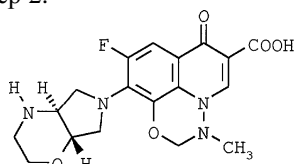
86,4 г (217 ммоль) 8-Циано-1-циклопропил-6-фтор-7-((1S,6S)-2-окса-5,8-диазабицикло[4,3,0]нон-8-ил)-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты растворяют при комнатной температуре в 963 мл воды и 239 мл 1н. водного натрового щелока. После фильтрации и последующего промывания 200 мл воды добавляют 477 мл 1н. водной соляной кислоты и выпавший кристаллизат при 95 до 100°C переводят в раствор. Раствор оставляют на ночь для охлаждения, выпавший кристаллизат отсасывают и три раза промывают каждый раз 500 мл воды, после этого сушат в вакууме.

Выход: 90 г (94,7 % от теор.).

Содержание: >99 % (площадь в % ЖХ НР), 99,6% ee.

$[\alpha]_D^{23}$ : -112° (с=0,29, 1н. NaOH).

Пример 2.

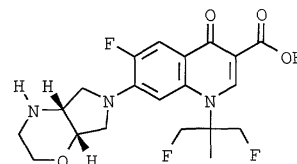


9-Фтор-3-метил-10-((1S,6S)-2-окса-5,8-диазабицикло[4,3,0]нон-8-ил)-7-оксо-2,3-дигидро-7Н-пиридо[1,2,3-d,e][1,3,4]бензоксадиазин-6-карбоновая кислота.

100 мг (0,354 ммоль) 9,10-дифтор-3-метил-7-оксо-2,3-дигидро-7Н-пиридо[1,2,3-d,e][1,3,4]бензоксадиазин-6-карбоновой кислоты нагревают с 91 мг (0,71 ммоль) (1S,6S)-2-окса-5,8-диазабицикло-[4,3,0]нонана в 3 мл ДМСО в течение одного часа в атмосфере аргона при 120°C. Растворитель из смеси отгоняют в вакууме, а остаток перекристаллизовывают из этанола и сушат.

Выход: 106 мг (77 % от теор.). Температура плавления: 205°C (разл.).

Пример 3.

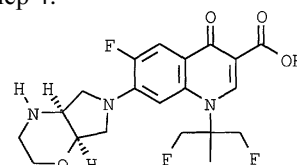


1-(1-Фторметил-1-метил-2-фторэтил)-6-фтор-7-((1S,6R)-2-окса-5,8-диазабицикло[4,3,0]нон-8-ил)-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновая кислота.

Раствор 1-(1-фторметил-1-метил-2-фторэтил)-6,7-дифтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты (400 мг, 1,26 ммоль), (1S,6R)-2-окса-5,8-диазабицикло[4,3,0]нонана (176 мг, 1,39 ммоль) и 1,4-диазабицикло[2,2,2]октана (141 мг, 1,26 ммоль) в абсолютном ацетонитриле (20 мл) нагревают в течение ночи с обратным холодильником. После охлаждения реакционной смеси до комнатной температуры выпавшие кристаллы отфильтровывают и промывают ацетонитрилом.

Выход: 392 мг (73 % от теор.). Температура плавления: 245°C.

Пример 4.

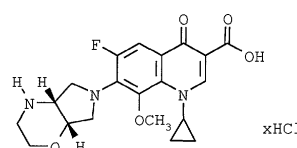


1-(1-Фторметил-1-метил-2-фторэтил)-6-фтор-7-((1R,6S)-2-окса-5,8-диазабицикло[4,3,0]нон-8-ил)-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновая кислота.

Титульное соединение получают аналогично прописи для примера 3 при реакции превращения (1R,6S)-2-окса-5,8-диазабицикло[4,3,0]нонана.

Выход: 58 % от теор. Температура плавления: >250°C.

Пример 5.



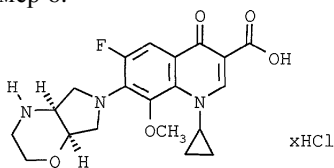
Гидрохлорид 1-(циклопропил)-6-фтор-8-метокси-7-((1S,6R)-2-окса-5,8-диазабицикло

[4,3,0]нон-8-ил]-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты.

Титульное соединение получают аналогично прописи для примера 3 при реакции превращения (1S,6R)-2-окса-5,8-диазабицикло[4,3,0]нонана. Сырой продукт очищают на хроматографической колонке (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/АсОН, 10:5:0,5), причем продукт выпадает в виде ацетатной соли. После добавления метанола и 1н. НСl и отгонки растворителя в вакууме получают кристаллический гидрохлорид.

Выход: 67% от теор. Температура плавления: >250°C.

Пример 6.

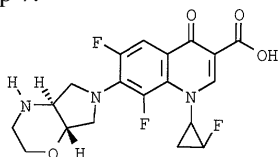


Гидрохлорид 1-циклопропил-6-фтор-8-метокси-7-[(1R,6S)-2-окса-5,8-диазабицикло[4,3,0]нон-8-ил]-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты.

Титульное соединение получают аналогично прописи для примера 5 при реакции превращения (1R,6S)-2-окса-5,8-диазабицикло[4,3,0]нонана.

Выход: 37% от теор. Температура плавления: >250°C

Пример 7.

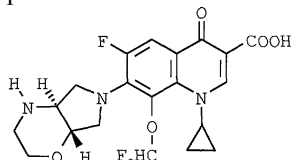


1-(цис-2-Фторциклопропил)-6,8-дифтор-1,4-дигидро-7-[(1S,6S)-2-окса-5,8-диазабицикло[4,3,0]нон-8-ил]-4-оксо-3-хинолинкарбоновая кислота.

Смесь 3,6 г (12 ммоль) 1-(цис-2-фторциклопропил)-6,7,8-трифтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты в 50 мл ацетонитрила и 25 мл диметилформамида с 3,36 г (30 ммоль) 1,4-диазабицикло[2,2,2]октана и 3,7 г (12,8 ммоль) дигидробромида (1S,6S)-2-окса-5,8-диазабицикло[4,3,0]нонана нагревают 1 ч с обратным холодильником. Из смеси отгоняют растворитель, к остатку добавляют немного воды и 30 мин обрабатывают в ультразвуковой бане. Нерастворенный осадок отсасывают, промывают водой и сушат при 80°C при высоком вакууме.

Выход: 4,2 г (86 % от теор.). Температура плавления: 274-276°C (разл.).

Пример 8.

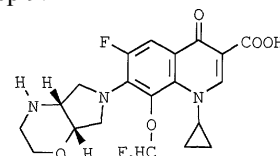


1-Циклопропил-8-дифторметокси-6-фтор-1,4-дигидро-7-[(1S,6S)-2-окса-5,8-диазабицикло[4,3,0]нон-8-ил]-4-оксо-3-хинолинкарбоновая кислота.

Смесь из 166 мг (0,5 ммоль) 1-циклопропил-8-дифторметокси-6,7-дифтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты в 1,5 мл ацетонитрила и 0,75 мл диметилформамида с 73 мг (0,65 ммоль) 1,4-диазабицикло[2,2,2]октана и 100 мг (0,78 ммоль) 1S,6S-2-окса-5,8-диазабицикло[4,3,0]нонана нагревают 1 ч с обратным холодильником. После этого из смеси отгоняют растворитель, к остатку добавляют немного воды и 20 мин обрабатывают в ультразвуковой бане. Нерастворенный осадок отсасывают, промывают водой и сушат при 80°C в глубоком вакууме.

Выход: 164 мг (75 % от теор.). Температура плавления: 209-211°C (разл.). [α]<sub>D</sub><sup>25</sup>: -250° (с=0,25, ДМФ).

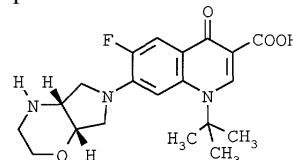
Пример 9.



1-Циклопропил-8-дифторметокси-6-фтор-1,4-дигидро-7-[(1S,6R)-2-окса-5,8-диазабицикло[4,3,0]нон-8-ил]-4-оксо-3-хинолинкарбоновая кислота, которую получают аналогично примеру 8.

Температура плавления: 181-182°C (разл.). [α]<sub>D</sub><sup>25</sup>EQ: -23° (с=0,25, ДМФ).

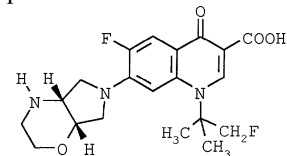
Пример 10.



1-трет-Бутил-6-фтор-1,4-дигидро-7-[(1S,6R)-2-окса-5,8-диазабицикло[4,3,0]нон-8-ил]-4-оксо-3-хинолинкарбоновая кислота, которую получают аналогично примеру 8.

Температура плавления: 224-226°C (разл.). [α]<sub>D</sub><sup>25</sup>: +70° (с=0,25, ДМФ).

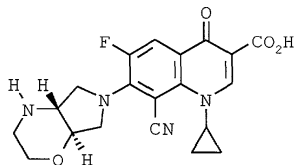
Пример 11.



6-Фтор-1-(фтор-трет-бутил)-1,4-дигидро-7-[(1S,6R)-2-окса-5,8-диазабицикло[4,3,0]нон-8-ил]-4-оксо-3-хинолинкарбоновая кислота, которую получают аналогично примеру 8.

Температура плавления: 243-244°C (разл.). [α]<sub>D</sub><sup>25</sup>: +71° (с=0,25, ДМФ).

Пример 12.



А) 8-Циано-1-циклопропил-6-фтор-7-[(1R,6R)-2-окса-5,8-диазабицикло[4,3,0]нон-8-ил]-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновая кислота.

1 Метод: 310 мг (1 ммоль) 7-хлор-8-циано-1-циклопропил-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты с 300 мг (1,05 ммоль) дигидробромида (1R,6R)-2-окса-5,8-диазабицикло[4,3,0]нонана и 610 мг (6 ммоль) триэтиламина в смеси из 4 мл ацетонитрила и 2 мл ДМФ нагревают 1 ч с обратным холодильником. После ТСХ и ЖХ НР не удается обнаружить следы 7-хлор-8-циано-1-циклопропил-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты. Смесь оставляют на ночь в холодильнике для кристаллизации, осадок отсасывают, промывают водой и сушат при 80°C и при высоком вакууме.

Выход: 335 мг (84 % от теор.). Температура плавления: 295-296°C (разл.).

2 Метод: 920 мг (3 ммоль) 7-Хлор-8-циано-1-циклопропил-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты с 480 мг (3,75 ммоль) (1R,6R)-2-окса-5,8-диазабицикло[4,3,0]нонана и 0,9 мл триэтиламина в 25 мл ацетонитрила в атмосфере азота перемешивают 4 ч при 45°C, добавляют еще 0,5 мл триэтиламина и после этого перемешивают еще 16 ч при 60°C. Суспензию охлаждают на ледяной бане, осадок отсасывают, промывают этанолом и при 70°C сушат в вакууме.

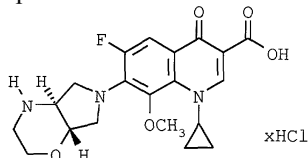
Выход: 1,05 г (88 %).

Температура плавления: 294°C (разл.).  $[\alpha]_D^{25}$ : +103,6° (с=0,33, 1Н NaOH). ЖХ НР: 99,9 % (площади).

Б) Гидрохлорид 8-циано-1-циклопропил-6-фтор-7-[(1R,6R)-2-окса-5,8-диазабицикло[4,3,0]нон-8-ил]-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты.

Его получают аналогично примеру 1В при реакции взаимодействия 8-циано-1-циклопропил-6-фтор-7-[(1R,6R)-2-окса-5,8-диазабицикло[4,3,0]нон-8-ил]-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты с соляной кислотой.

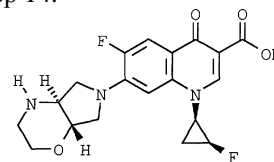
Пример 13.



Гидрохлорид 1-циклопропил-6-фтор-8-метокси-7-[(1S,6S)-2-окса-5,8-диазабицикло[4,3,0]нон-8-ил]-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты.

Титульное соединение получают аналогично прописи примера 5 при реакции превращения с (1S,6S)-2-окса-5,8-диазабицикло[4,3,0]нонаном. Сырой продукт чистят хроматографически на колонке ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{AcOH}$ , 10:5:0,5), причем продукт выпадает в виде ацетатной соли. После добавления метанола и 1Н соляной кислоты, откачки растворителя в вакууме получают кристаллический гидрохлорид. Температура плавления: > 250°C.

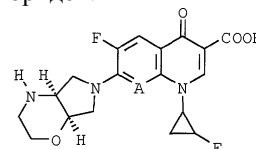
Пример 14.



6-Фтор-1-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-7-[(1S,6S)-2-окса-5,8-диазабицикло[4,3,0]нон-8-ил]-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновая кислота.

Титульное соединение получают аналогично прописи примера 8 при реакции превращения 6,7-дифтор-1-[(1R,2S)-2-фторциклопропил]-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты с (1S,6S)-2-окса-5,8-диазабицикло[4,3,0]нонаном. Температура плавления: >250°C.

Примеры 15-21. Аналогично примеру 8 при применении (1R,6S)-2-окса-5,8-диазабицикло[4,3,0]нонана получают следующие соединения, которые частично при растворении в полуконцентрированной соляной кислоте, упаривании и обработке этанолом были выделены в виде гидрохлоридов:



Пример 15. 6-Фтор-1-(*цис*-2-фторциклопропил)-1,4-дигидро-7-[(1R,6S)-2-окса-5,8-диазабицикло[4,3,0]нон-8-ил]-4-оксо-3-хинолинкарбоновая кислота (A = CH). Температура плавления: 236-238°C (разл.).

Пример 16. Гидрохлорид 6,8-дифтор-1-(*цис*-2-фторциклопропил)-1,4-дигидро-7-[(1R,6S)-2-окса-5,8-диазабицикло[4,3,0]нон-8-ил]-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты (A = CF<sub>2</sub>; х HCl). Температура плавления: 275-280°C (разл.).

Пример 17. Гидрохлорид 8-хлор-6-фтор-1-(*цис*-2-фторциклопропил)-1,4-дигидро-7-[(1R,6S)-2-окса-5,8-диазабицикло[4,3,0]нон-8-ил]-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты (A = CCl; х HCl). Температура плавления: 210-215°C (разл.).

Пример 18. Гидрохлорид 6-фтор-1-(*цис*-2-фторциклопропил)-1,4-дигидро-7-[(1R,6S)-2-окса-5,8-диазабицикло[4,3,0]нон-8-ил]-4-оксо-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты (A = N; х HCl). Температура плавления: 281-284°C (разл.).

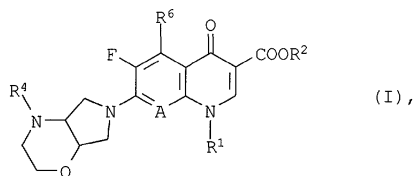
Пример 19. 6-Фтор-1-(транс-2-фторциклопропил)-1,4-дигидро-7-[(1R,6S)-2-окса-5,8-дизабицикло[4,3,0]нон-8-ил]-4-оксо-3-хиолинкарбоновая кислота (A = CH). Температура плавления: 270-274°C (разл.).

Пример 20. 8-Хлор-6-фтор-1-(транс-2-фторциклопропил)-1,4-дигидро-7-[(1R,6S)-2-окса-5,8-дизабицикло[4,3,0]нон-8-ил]-4-оксо-3-хиолинкарбоновая кислота (A = CCl). Температура плавления: 160-164°C (разл.).

Пример 21. 6-Фтор-1-(транс-2-фторциклопропил)-1,4-дигидро-7-[(1R,6S)-2-окса-5,8-дизабицикло[4,3,0]нон-8-ил]-4-оксо-1,8-нафтиридин-3-карбоновая кислота (A = N). Температура плавления: 310-314°C (разл.).

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Применение композиции, содержащей в качестве действующего вещества производные хиолинкарбоновой кислоты общей формулы (I)



в которой

R<sup>1</sup> означает алкил с числом атомов углерода от 1 до 4, при необходимости замещенный однократно или двукратно галогеном, фенил, при необходимости замещенный одним или двумя атомами фтора, или циклопропил, при необходимости замещенный одним или двумя атомами фтора,

R<sup>2</sup> означает водород, алкил с числом атомов углерода от 1 до 4, при необходимости замещенный гидрокси-, метокси-, амино-, метиламино- или диметиламиногруппой, или означает (5-метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)метил,

A означает N или C-R<sup>3</sup>, причем

R<sup>3</sup> означает водород, галоген, метил, метокси-, дифторметокси- или цианогруппу или вместе с R<sup>1</sup> образует мостик структуры -\*O-CH<sub>2</sub>-CH-CH<sub>3</sub> или -\*O-CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>3</sub>, причем атом, помеченный значком \*, связан с атомом углерода A,

R<sup>4</sup> означает водород, бензил, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкил, (5-метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)метил, радикалы со структурой -CH=CH-COOR<sup>5</sup>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOR<sup>5</sup>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CN, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>COCH<sub>3</sub>, в которых

R<sup>5</sup> означает метил или этил,

R<sup>6</sup> означает водород, амино-, гидроксигруппу, метил или галоген в форме рацематов, смеси диастереомеров или в виде чистого энантиомера или диастереомера или их фармацевтически применимого гидрата и/или соли в эффективном количестве в качестве средства для лечения *Helicobacter pylori*-инфекций и связанных с ними гастроудоденальных заболеваний.

2. Применение фармацевтической композиции по п.1, содержащей в качестве действующего вещества соединение формулы (I), в которой

R<sup>1</sup> означает трет-бутил, при необходимости замещенный однократно или двукратно фтором, или циклопропил, при необходимости замещенный одним атомом фтора,

R<sup>2</sup> означает водород, алкил с числом атомов углерода от 1 до 4 или означает (5-метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)метил,

A означает C-R<sup>3</sup>, причем R<sup>3</sup> означает водород, фтор, метокси-, дифторметокси- или цианогруппу или вместе с R<sup>1</sup> образует мостик структуры -\*O-CH<sub>2</sub>-CH-CH<sub>3</sub> или -\*O-CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>3</sub>, причем атом, помеченный значком \*, связан с атомом углерода A,

R<sup>4</sup> означает водород, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкил, радикалы со структурой -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOR<sup>5</sup>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CN, -CH<sub>2</sub>COCH<sub>3</sub>, в которых

R<sup>5</sup> означает метил или этил,

R<sup>6</sup> означает водород, аминогруппу или метил,

или его фармацевтически применимый гидрат и/или соль.

3. Применение фармацевтической композиции по п.1, содержащей в качестве действующего вещества соединение формулы (I), в которой

R<sup>1</sup> означает трет-бутил, при необходимости замещенный однократно или двукратно фтором, или циклопропил,

R<sup>2</sup> означает водород, метил или этил,

A означает C-R<sup>3</sup>, причем

R<sup>3</sup> означает водород, метокси-, дифторметокси- или цианогруппу или вместе с R<sup>1</sup> образует мостик структуры -\*O-CH<sub>2</sub>-CH-CH<sub>3</sub> или -\*O-CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>3</sub>, причем атом, помеченный значком \*, связан с атомом углерода A,

R<sup>4</sup> означает водород или метил,

или его фармацевтически применимый гидрат и/или соль.

4. Применение фармацевтической композиции по пп.1-3, содержащей в качестве действующего вещества диастереомерно чистое и энантиомерно чистое соединение формулы (I).

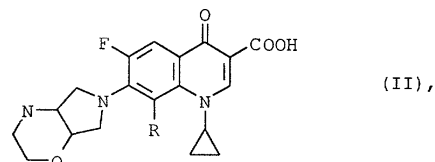
5. Применение фармацевтической композиции по п.1, содержащей в качестве действующего вещества 8-циано-1-циклопропил-6-фтор-7-((1S,6S)-2-окса-5,8-дизабицикло[4,3,0]нон-8-ил)-1,4-дигидро-4-оксо-3-хиолинкарбоновой кислоты или ее фармацевтически применимый гидрат и/или соль.

6. Применение фармацевтической композиции по п.1, содержащей в качестве действующего вещества диастереомерно чистое и энантиомерно чистое соединение формулы (I) из группы, состоящей из 8-циано-1-циклопропил-6-фтор-7-(2-окса-5,8-дизабицикло[4,3,0]нон-8-ил)-1,4-дигидро-4-оксо-3-хиолинкарбоновой кислоты, 1-циклопропил-8-дифторметокси-6-фтор-1,4-дигидро-7-(2-окса-5,8-дизабицикло

[4,3,0]нон-8-ил)-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты и их фармацевтически применимых гидратов и/или солей.

7. Применение фармацевтической композиции по п.6, содержащей в качестве действующего вещества 8-циано-1-циклопропил-6-фтор-7-((1S,6S)-2-окса-5,8-дизабицикло[4,3,0]-нон-8-ил)-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновую кислоту или ее фармацевтически применимый гидрат и/или соль.

8. Производные хинолинкарбоновой кислоты общей формулы (II)



в которой R означает циано- или дифторметоксигруппу,

их диастереомеры, энантиомеры и фармацевтически применимые гидраты и соли.

9. Производное хинолинкарбоновой кислоты формулы (II), согласно п.8, отличающееся тем, что оно представляет собой 8-циано-1-циклопропил-6-фтор-7-((1S,6S)-2-окса-5,8-дизабицикло[4,3,0]нон-8-ил)-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновую кислоту и ее фармацевтически применимые гидраты и/или соли.

